

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA**



**TESIS DOCTORAL**

**APORTACIONES DE LA MEDICINA NUCLEAR EN EL  
CÁNCER DE MAMA: GANGLIO CENTINELA Y ROLL**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**Marta Blanco Guerrero**

Directores:

**M<sup>a</sup> Rosario Noguero Meseguer  
J.M. Hernández García**

**Madrid, 2010**

ISBN:

© Marta Blanco Guerrero, 2010

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DEPARTAMENTO DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA**

**“APORTACIONES DE LA MEDICINA NUCLEAR EN EL  
CÁNCER DE MAMA: GANGLIO CENTINELA Y ROLL”**

**AUTORA:**

*Marta Blanco Guerrero*

**DIRECTORES:**

*Dra. M<sup>a</sup> Rosario Noguero Meseguer*

*Dr. J.M. Hernández García*

*MADRID, 2010*

**“GRACIAS A MIS PADRES, POR EDUCARME Y ENSEÑARME A SER  
COMO SOY, POR SU CONSTANTE APOYO, AMOR Y CARÍÑO”**

**“GRACIAS A IGNACIO POR ESTAR SIEMPRE QUE LE HE NECESITADO Y  
AYUDARME EN TODO LO POSIBLE”**

## **AGRADECIMIENTOS:**

La realización de este trabajo ha sido posible gracias a la colaboración inestimable de un numeroso grupo de personas. Quiero expresar mi agradecimiento, muy especialmente:

- A la Dra. Nogueru, Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Infanta Cristina, por su dirección de tesis, facilidades, apoyo permanente y por su orientación en la elección del tema. Por su consejo y ayuda constante, así como por las vivencias compartidas durante la elaboración de la misma, sin ella el trabajo no hubiera sido posible.
- Al Dr. Hernandez, Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital 12 de Octubre, por su co-dirección y consejo continuo en la elaboración de esta tesis.

En resumen a mis dos directores de tesis, porque ambos, con sus valiosas aportaciones, me ayudaron a crecer como persona y como profesional.

- Al Dr. Tejerina por su paciente enseñanza, que me ha abierto las puertas al emocionante mundo de la patología de la mama.
- A todos los miembros de los distintos departamentos y servicios del Hospital 12 de Octubre, en particular a la Unidad de Patología Mamaria que siempre me ha facilitado el trabajo.
- Al Instituto Europeo de Oncología de Milán (IEO), por haberme permitido realizar una estancia en su centro y motivar todavía más mi trabajo, y en especial, al Profesor Umberto Veronesi, por haber compartido conmigo su experiencia y sabiduría.
- Y finalmente, a mi familia, en especial a mis padres y a Ignacio por haberme aguantado durante estos años de trabajo.

Para terminar, quiero agradecer a todas aquellas personas que de alguna manera hicieron posible la terminación de este trabajo de tesis y que no las he mencionado, gracias a todos.

# “APORTACIONES DE LA MEDICINA NUCLEAR EN EL CÁNCER DE MAMA: GANGLIO CENTINELA Y ROLL”

<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	<b>7</b>
<b>1.1 CÁNCER DE MAMA</b>	<b>7</b>
1.1.1 EPIDEMIOLOGÍA	7
1.1.2 FACTORES DE RIESGO	9
1.1.3 HISTORIA NATURAL	12
1.1.4 ANATOMÍA PATOLÓGICA	13
1.1.5 CLÍNICA	18
1.1.6 DIAGNÓSTICO	20
1.1.7 PREVENCIÓN	22
1.1.8 ESTADIFICACIÓN	23
1.1.9 FACTORES PRONÓSTICOS	28
1.1.9.1 CLÍNICOS	28
1.1.9.2 ANATOMOPATOLÓGICOS	29
1.1.9.3 ANALÍTICOS Y BIOMARCADORES	30
1.1.10 TRATAMIENTO	33
1.1.10.1 CIRUGÍA	33
1.1.10.2 TRATAMIENTO SISTÉMICO DEL CÁNCER DE MAMA	35
1.1.10.2.1 TRATAMIENTO NEOADYUVANTE	36
1.1.10.2.2 TRATAMIENTO COADYUVANTE	37
I. QUIMIOTERAPIA	38
II. HORMONOTERAPIA COMPLEMENTARIA	40
III. RADIOTERAPIA	43
1.1.11 SEGUIMIENTO	44
<b>1.2 TÉCNICA DEL GANGLIO CENTINELA</b>	<b>45</b>
1.2.1 INTRODUCCIÓN	45
1.2.1.1 CONCEPTO	45
1.2.1.2 VALIDACIÓN DE LA TÉCNICA	46
1.2.1.3 ANTECEDENTES HISTÓRICOS	47
1.2.1.4 LINFADENECTOMÍA AXILAR	49

1.2.1.5	PAPEL DE LA MAMARIA INTERNA.....	53
1.2.1.6	ESTUDIO PREVIO A SU REALIZACIÓN.....	55
1.2.2	TÉCNICA DEL GANGLIO CENTINELA.....	56
1.2.2.1	RADIOTRAZADORES.....	58
1.2.2.2	TÉCNICA DE INYECCIÓN .....	59
1.2.2.3	SONDAS DE DETECCIÓN .....	63
1.2.2.4	DETECCIÓN QUIRÚRGICA DEL GANGLIO CENTINELA.....	63
1.2.2.5	LINFOGAMMAGRAFÍA PREQUIRÚRGICA .....	65
1.2.2.6	IMÁGENES DE LA LINFOGAMMAGRAFÍA .....	66
1.2.3	ANATOMÍA-PATOLÓGICA .....	68
1.2.3.1	MICROMETÁSTASIS Y CÉL. TUMORALES AISLADAS.....	72
1.2.4	INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES .....	74
1.2.4.1	CRITERIOS DE INDICACIÓN .....	74
1.2.4.2	CONTRAINDICACIONES RELATIVAS .....	75
1.2.4.3	CONTRAINDICACIONES “CLÁSICAS” .....	76
1.2.4.4	CONTRAINDICACIONES “ABSOLUTAS” .....	77
1.2.4.5	GANGLIO CENTINELA Y NEOADYUVANCIA .....	77
1.2.5	¿CUÁNTOS GANGLIOS CENTINELAS DEBEN EXTIRPARSE? ..	79
1.2.6	CONDUCTA A SEGUIR EN CASO DE GC POSITIVO.....	79
1.2.7	RECIDIVAS AXILARES TRAS BSGC.....	81
1.2.8	PET EN GANGLIO CENTINELA .....	82
1.2.9	ANÁLISIS DE LA ESTANCIA HOSPITALARIA Y COSTE .....	83
1.3	TÉCNICA DE ROLL .....	85
1.3.1	INTRODUCCIÓN.....	85
1.3.1.1	LESIÓN NO PALPABLE DE MAMA.....	85
1.3.1.2	CONCEPTO: CIRUGÍA RADIOGUIADA.....	86
1.3.1.3	ANTECEDENTES HISTÓRICOS .....	86
1.3.1.4	CIRUGÍA RADIOGUIADA EN EL CÁNCER DE MAMA .....	87
	INDICACIONES.....	87
1.3.1.5	BIOPSIAS PREVIAS A LA MEDICINA NUCLEAR.....	87
1.3.1.6	INDICACIONES EN LESIONES NO PALPABLES .....	88
1.3.1.7	LIMITACIONES.....	89
1.3.1.8	BASES TEÓRICAS .....	89

1.3.1.9	BAG CON MAMOTOMO.....	89
➤	NUESTRA EXPERIENCIA EN EL“H. 12 DE OCTUBRE” .....	90
1.3.2	DESCRIPCIÓN DE LA TÉCNICA .....	91
1.3.2.1	TÉCNICA DE INYECCIÓN .....	92
	A. INYECCIÓN ÚNICA.....	92
	B. INYECCIÓN DOBLE .....	93
1.3.2.2	ROLL + BSGC (SNOLL) .....	93
1.3.2.3	RADIOFÁRMACOS .....	94
1.3.2.4	IMAGEN GAMMAGRÁFICA.....	95
1.3.2.5	EXTIRPACIÓN DE LA LESIÓN.....	95
1.3.2.6	ORIENTACIÓN DE LA PIEZA.....	96
1.3.2.7	CONTROL RADIOLÓGICO .....	96
1.3.2.8	CRITERIOS PARA AMPLIACIÓN INTRAOPERATORIA .....	97
1.3.2.9	MÁRGENES QUIRÚRGICOS .....	97
1.3.2.10	PROTOCOLO DE CANCER DE MAMA .....	98
1.3.3	COMPARACIÓN ROLL-ARPÓN.....	99
1.3.3.1	ESTUDIOS COMPARATIVOS (ARPÓN vs ROLL).....	99
1.3.3.2	RESULTADOS CLÍNICOS.....	101
1.3.4	COSTE-BENEFICIO.....	102
1.3.5	IRRADIACIÓN PARCIAL DE LA MAMA: « MAMMOSITE » ....	103
<b>2.</b>	<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>106</b>
2.1.	GANGLIO CENTINELA.....	106
2.2.	ROLL.....	107
<b>3.</b>	<b>MATERIAL Y MÉTODO .....</b>	<b>108</b>
3.1.	MATERIAL.....	108
3.2.	MÉTODO.....	118
<b>4.</b>	<b>RESULTADOS .....</b>	<b>129</b>
<b>4.1</b>	<b>RESULTADOS GANGLIO CENTINELA .....</b>	<b>129</b>
4.1.1.	ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LAS BSGC .....	129
4.1.2.	ANÁLISIS DESCRIPTIVO DEL GC Y LINFADENECTOMIAS ..	163
4.1.3.	ESTUDIO COMPARATIVO DEL GC Y LINFADENECTOMÍAS.	185
4.1.3.1.	ANÁLISIS DE LA ESTANCIA HOSPITALARIA Y COSTE .....	204

<b>4.2. RESULTADOS TÉCNICA DE ROLL .....</b>	<b>207</b>
4.2.1. RESULTADOS SOBRE BIOPSIAS QUIRÚRGICAS .....	207
4.2.2. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA TÉCNICA DE ROLL .....	211
4.2.3. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA BIOPSIA CON ARPÓN.....	223
4.2.4. ANÁLISIS COMPARATIVO ROLL VS ARPÓN .....	225
4.2.5. ANÁLISIS “COSTE ECONÓMICO” ROLL VS ARPÓN .....	227
<b>5. DISCUSION .....</b>	<b>231</b>
<b>6. CONCLUSIONES .....</b>	<b>265</b>
<b>7. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>268</b>



# **1. INTRODUCCIÓN**

## **1.1 CÁNCER DE MAMA**

### **1.1.1 EPIDEMIOLOGÍA**

El cáncer de mama es un importante problema de salud pública debido a que su incidencia es la más alta entre los tumores malignos de la mujer, representando el 28% de todos los cánceres [1]. En el mundo aproximadamente 1 millón de personas lo padecen.

Se estima que aproximadamente una de cada 11 mujeres en el mundo occidental padecerá cáncer de mama a lo largo de su vida [2]. Es la principal causa de muerte por cáncer en las mujeres, representa casi el 20% del total de muertes por cáncer, habiendo experimentado un incremento hasta el periodo 1991-1992, seguido posteriormente de una disminución hasta la actualidad con una reducción del 2% anual de la tasa de mortalidad. Son diversas las causas que han permitido este cambio, entre las que destacan los avances terapéuticos y la implantación de medidas de diagnóstico precoz del cáncer de mama.

La supervivencia de cáncer de mama a los 5 años ha experimentado un incremento significativo [1]. En la figura 1 podemos apreciar la tasa por edad y por 100.000 mujeres en el periodo 1989-1991 en varias ciudades españolas, variando la incidencia de 49,3 a 93,6, encontrando una incidencia menor con respecto a la unión europea.

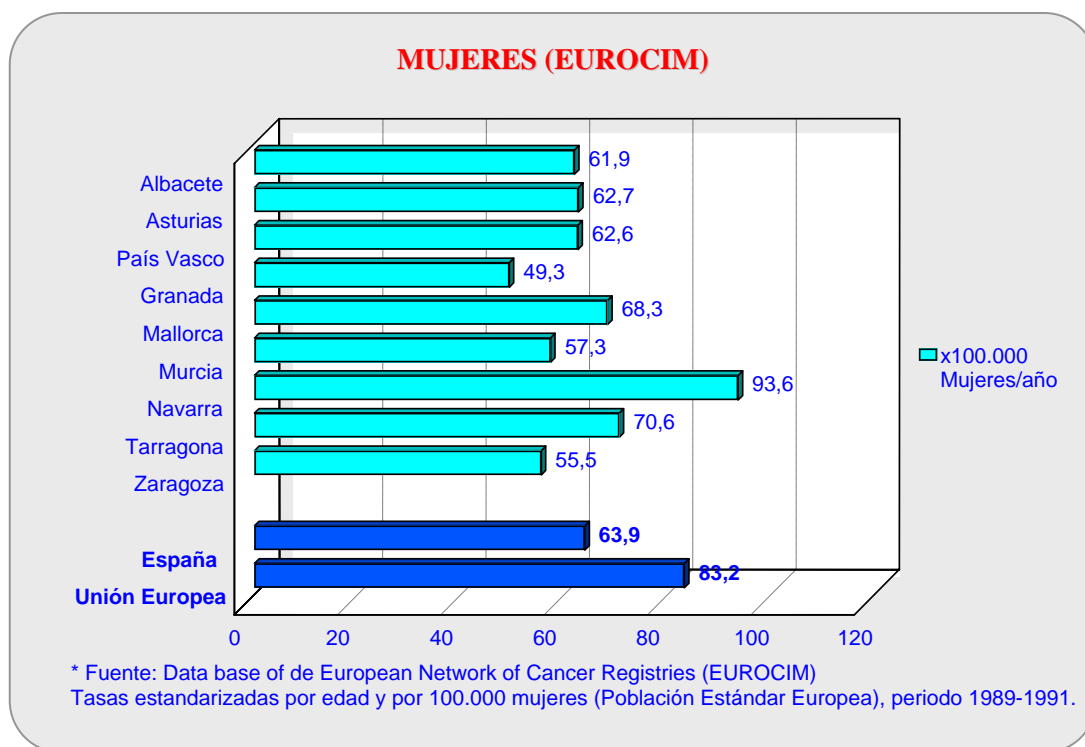


Figura 1. INCIDENCIA DE CÁNCER DE MAMA EN ESPAÑA Y UE.

*Resultados del Registro Hospitalario de Tumores del H. 12 de Octubre*

El riesgo de muerte por cáncer de mama a lo largo de la vida es de un 3.6% (una de cada 282 mujeres). Se estima que hoy en día alrededor de la mitad de las pacientes diagnosticadas de cáncer de mama vivirá el resto de su vida sin recurrencias y una tercera parte morirá a causa de la enfermedad [3].

Su incidencia en nuestro país es de unos 46 casos por cada 100.000 habitantes, y mayor de 15.000 casos/año (73.7 casos por cada 100.000 mujeres en el año 2000, observándose un aumento de casos en los últimos años). Según esto 1/20 españolas tendrá cáncer de mama antes de los 75 años [4]. A pesar de estas cifras, España es el segundo país de la Unión Europea con la incidencia más baja de cáncer de mama. En los varones también puede darse este tumor, aunque sus incidencias son muchísimo más bajas: menor del 1%.

### 1.1.2 FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo conocidos asociados al cáncer de mama son múltiples. No obstante el 50% de las mujeres que desarrollan la enfermedad no tienen factores de riesgo identificables, aparte del hecho de ser mujeres y de envejecer (factor de riesgo no es equivalente a factor causal y, por sí mismo, un factor de riesgo no es suficiente para que aparezca este tumor). Está claro que la etiología es desconocida [3].

#### A. FACTORES GENÉTICOS Y FAMILIARES:

- Cáncer de mama esporádico (65-70%): se presenta en un individuo sin antecedentes familiares en dos o más generaciones.
- Cáncer de mama familiar (20-30%): en paciente con uno o más familiares de 1º ó 2º grado afectos; debido a factores circunstanciales, sociales, genéticos ó al azar.
- Cáncer de mama hereditario (5-10%): paciente con antecedentes familiares de cáncer de mama y otros tipos de cáncer relacionados (ovario, colon, endometrio), aparece en edades tempranas y a menudo bilateral; parece deberse a la herencia de una mutación en algún gen supresor tumoral. Entre ellas se encuentran las mutaciones de los genes BRCA-1 (se asocian a cánceres familiares de mama y cáncer de ovario), BRCA-2 (se asocian sólo a cánceres familiares de mama) y p53 (se asocian a formas familiares de cáncer de mama en el síndrome de Li-Fraumeni), así como el gen de la ataxia-telangiectasia.

El riesgo aumenta 1.5-3 veces cuando algún familiar de primer grado lo tienen (1/8 si existe un familiar de primer grado y 1/5 si son dos).

Existen algunos síndromes familiares que se relacionan con un riesgo elevado de cáncer de mama hereditario. Paradójicamente tienen mejor supervivencia que el cáncer de mama esporádico:

- ✓ Sd. De Li-Fraumeni: sarcoma, leucemia, cáncer de pulmón, laringe, cerebrales, etc. Mutaciones p53.
- ✓ Sd. De Cowden: lesiones muco-cutáneas, proliferaciones benignas en otros órganos como hamartomas, pólipos gastrointestinales, leiomiomas uterinos y lipomas, así como enfermedades benignas de la mama.
- ✓ Sd. Pautz-Jeghers: hamartomas gastrointestinales y pigmentación mucocutánea. Riesgo elevado de cáncer de mama bilateral.
- ✓ Sd. De Muir: variante del síndrome de Lynch II, asociación de tumores de la piel, tracto gastrointestinal y genitourinario. Aumento de cáncer postmenopáusico.
- ✓ Ataxia telangiectasia: autonómico recesivo que incluye ataxia cerebelosa, telangiectasias oculo-cutáneas, hipersensibilidad a las radiaciones ionizantes aumento de enfermedades malignas de cualquier localización. La muerte suele acontecer antes de los 20 años a causa de linfomas o leucemia.

## B. SEXO Y FACTORES HORMONALES:

El 99% ocurre en mujeres. El cáncer de mama se considera una enfermedad hormonodependiente; la presencia de ciclos ovulatorios regulares tienen una fuerte asociación con el riesgo de aparición de esta patología. Así una menarquia precoz, una menopausia tardía y la nuliparidad u otras causas de aumento de niveles hormonales en sangre, como son la terapia hormonal sustitutiva o la obesidad (por la síntesis de estrógenos en tejido adiposo) están asociados a un mayor riesgo. La actividad física disminuye el número de ciclos ovulatorios y por tanto el riesgo de cáncer de mama. La lactancia materna prolongada puede reducir el riesgo en la premenopausia así como una gestación a término en edades jóvenes. No hay estudios que demuestren que los anovulatorios orales aumenten el riesgo.

### C. FACTORES DEMOGRÁFICOS (LA EDAD):

La probabilidad de desarrollar cáncer de mama aumenta con la edad. Es muy poco frecuente antes de los 25 años, algo más entre los 25 y los 30, el auténtico incremento se inicia a partir de los 30. Un 20% de los cánceres de mama se diagnostican entre los 40 y los 49 años, siendo a partir de los 50 cuando se diagnostican la mayoría. La distribución por edades tiene características diferentes según los países, siendo mayor el incremento después de la menopausia en los lugares en que la incidencia es alta [4].

### D. FACTORES AMBIENTALES Y DIETÉTICOS:

La ingesta de alcohol, el tabaco y las radiaciones ionizantes aumentan el riesgo de padecer cáncer de mama. Los estudios epidemiológicos sobre el consumo de grasa no han ofrecido resultados concluyentes [4].

### E. PATOLOGÍA MAMARIA BENIGNA:

La probabilidad de padecer cáncer de mama de las pacientes con patología mamaria benigna depende del tipo de lesión y de su historia familiar. Las lesiones benignas no proliferativas no se asocian a un mayor riesgo (tal es el caso que los quistes, ectasia ductal, fibroadenoma, fibrosis, mastitis, metaplasia apocrina o escamosa). Sin embargo, las proliferativas sin atipias como la adenosis esclerosante, la hiperplasia moderada o el papiloma múltiple presentan un riesgo aumentado de 1.5 a 2 veces. Las lesiones asociadas a mayor riesgo (5 veces) son aquellas que presentan proliferación atípica (hiperplasia ductal y lobulillar atípica, carcinoma lobulillar in situ, entre otras).

### F. ANTECEDENTES PERSONALES DE CÁNCER:

Toda Mujer que ha padecido un cáncer de mama tiene un riesgo aumentado (de 3 a 5 veces) de desarrollar un segundo cáncer de mama, bien sea contralateral como en la misma mama si ha sido tratada con cirugía conservadora.

### 1.1.3 HISTORIA NATURAL

El cáncer de mama es una neoplasia del epitelio lobular mamario. Dependiendo de su localización inicial puede ofrecer distintas formas; la variante más habitual es la que se inicia a nivel de las células epiteliales de la porción terminal de los conductos galactóforos. Lo más probable es que se desarrolle en etapas sucesivas que pueden durar años o décadas: hiperplasia, carcinoma in situ, carcinoma infiltrante. Las células tumorales entonces invaden tejido mamario vecino, y de ahí se propaga por contigüidad a la piel y tejidos subyacentes. Se extienden también por vía linfática; la mama tiene una rica red de linfáticos que se reúnen en un plexo retroareolar. Los cuadrantes externos drenan predominantemente hacia la vía axilar y los internos a la mamaria interna, mientras que la areola puede hacerlo a ambos territorios. La vía de diseminación hematógena puede producirse en estadios preclínicos y mantenerse latente mucho tiempo. Los órganos diana son el pulmón, el hueso, hígado, pleura y encéfalo. Pueden coexistir varios mecanismos en la misma paciente, por lo que el cáncer de mama debe considerarse una enfermedad sistémica.

El cáncer de mama se caracteriza por su larga evolución, aunque también es imprevisible. El crecimiento tumoral puede ser exponencial (constante desde el inicio) ó gomperziano (crecimiento más lento a medida que avanza la edad del tumor). El tiempo de duplicación del tumor por término medio es de 7 meses (entre 4 y 12 meses) desde el momento del diagnóstico. Una célula tumoral inicial necesita unas 30 duplicaciones para alcanzar 1 cm (5-8 años hasta ser palpable). La neoangiogénesis se inicia cuando la célula ha duplicado su volumen unas 20 veces. El tiempo de duplicación de la metástasis es más corto (2.5 meses) [4]. Se deduce por tanto que el inicio de un cáncer precede en 10 años o más al momento de su aparición clínica. El tiempo de aparición de las metástasis es variable, depende del grado histológico, el tamaño tumoral y la afectación ganglionar. En cuanto a la rapidez de crecimiento de las metástasis, puede estimarse que la duración media de la fase en que se mantienen ocultas es de unos 4 años. Ello está de acuerdo con la experiencia clínica de que, tras el tratamiento inicial, el intervalo de recaída es por término medio de 5 años, pasados los cuales el riesgo no desaparece, pero desciende de forma notable.

#### **1.1.4 ANATOMÍA PATOLÓGICA**

Clásicamente el cáncer de mama se ha dividido en 2 categorías: carcinoma in situ (no infiltrante) y carcinoma infiltrante (Tabla 1). Dado que las clasificaciones existentes, tanto clínicas como patológicas, son poco claras, con terminologías que se solapan, asociaciones como el Colegio de Patólogos Americanos, el Real Colegio de Patólogos de Gran Bretaña y la Comisión Europea, han propuesto un sistema de clasificación común.

Dentro del Carcinoma de mama invasor o infiltrante tenemos:

- Carcinoma ductal infiltrante convencional (75%)
- Carcinoma lobulillar infiltrante (10%)
- Carcinoma medular (1-5%)
- Carcinoma coloide o mucinoso (1.6%)
- Carcinoma tubular (2%)
- Carcinoma papilar infiltrante (1%)

Estos datos encontrados en la literatura coinciden con la proporción de tumores, según el tipo histológico de mama, atendidos en nuestro hospital. Destacando en primer lugar el carcinoma ductal infiltrante (77,1%) seguido del carcinoma lobulillar (11,4%).

Tabla 1. DISTRIBUCIÓN DE 2.149 TUMORES DE MAMA SEGÚN TIPOS HISTOLÓGICOS. AÑOS 1999 A 2003

	N	%
Neoplasia maligna	6	0,3
Carcinoma ductal	<b>1657</b>	<b>77,1</b>
Carcinoma lobulillar	<b>245</b>	<b>11,4</b>
Carcinoma sin especificar	62	2,9
Carcinoma coloide	36	1,7
Carcinoma papilar	23	1,1
Comedocarcinoma	21	1,0
Carcinoma tubular	20	0,9
Carcinoma inflamatorio	20	0,9
Carcinomas mixtos	14	0,7
Carcinoma medular	12	0,6
Enfermedad de Paget	5	0,2
Carcinoma apocrino	4	0,2
Tumor phyllodes	8	0,4
Linfomas	6	0,3
Otros	10	0,4
Total	2149	100,0

### ***Resultados del Registro Hospitalario de Tumores del H. 12 de Octubre***

#### **A. CARCINOMA IN SITU:**

Esta lesión consiste en una población maligna de células sin capacidad de atravesar la membrana basal y que, por tanto, son incapaces de producir metástasis a distancia.

El porcentaje de carcinomas in situ detectados depende de la aplicación de pruebas de cribado, oscilando entre menos de un 5 % en poblaciones donde no se efectúan las mismas hasta casi un 50% en aquellos lugares donde sí se realizan. Se dividen en:

##### **A.1. CARCINOMA DUCTAL IN SITU (CDIS):**

Supone aproximadamente el 80%. Se desarrolla en el interior de los conductos galactóforos como resultado de la malignización de las células epiteliales que los componen. Se suelen diagnosticar en la mamografía porque forman frecuentemente microcalcificaciones.



Existen cinco subtipos histológicos:

- Comedocarcinoma: grupo sólido de células que rellenan la luz del ducto con necrosis en su parte central. Es la más común y tiene más riesgo de recidiva y por lo tanto peor pronóstico que los demás subtipos no comedocarcinoma.
- Es la que más se asocia a enfermedad de Paget del pezón, que es una forma de CDIS que se extiende desde los conductos del pezón hacia la piel adyacente originando fisuras y ulceraciones.
- De tipo sólido: similar al anterior pero sin necrosis central.
- Cribiforme: con espacios intraepiteliales regulares distribuidos al azar.
- Papilar: proyecciones epiteliales con eje fibrovascular.
- Micropapilar: proyecciones epiteliales sin eje fibrovascular, frecuentes patrones intraductales complejos.
- El CDIS debe ser considerado un verdadero carcinoma, pues se vuelve invasivo entre un 10 y un 50%. Raramente (menos del 1%) invade ganglios linfáticos.

#### A.2. CARCINOMA LOBULILLAR IN SITU (CLIS):

Proliferación de una población monomorfa de células en los acinos, distorsionando el conducto terminal y el lobulillo. Representa un hallazgo incidental en las biopsias realizadas por otros motivos ya que casi nunca se acompañan de calcificaciones y nunca forman una masa. Es bilateral y multicéntrico en más de 50% (a diferencia del CDIS que lo es en un 10-20% de los casos). El CLIS debe ser considerado un marcador de riesgo de carcinoma invasor (riesgo del 25-30% de desarrollar carcinoma infiltrante en ambas mamas), pero no como un verdadero carcinoma.

#### B. CARCINOMA INFILTRANTE:

Los principales patrones morfológicos pueden resumirse en:

## B.1 CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE CONVENCIONAL (75%):

Suele formar estructuras glanduliformes ó sólidas.

La gradación histológica se correlaciona con el pronóstico. Los dos sistemas más usados son el de Bloom y Richardson y el de Black. El primero se basa en características arquitecturales mientras que el segundo se refiere a atipia nuclear.

Modificaciones posteriores han incorporado la actividad mitótica:

- Formaciones tubulares:
  - 1 punto: > 70%.
  - 2 puntos: 10-75%.
  - 3 puntos: < 10%.
- Pleomorfismo nuclear: 1, 2 ó 3 puntos dependiendo de la variación del tamaño y la forma de los núcleos.
- Actividad mitótica: 1 a 3 puntos dependiendo del número de mitosis.

El resultado final oscila de 1 a 9 adjudicándose el grado de la siguiente manera:

- Grado I: 3-5 puntos.
- Grado II: 6-7 puntos.
- Grado III: 8-9 puntos.

## B.2. CARCINOMA LOBULILLAR INFILTRANTE (10%):

Suele ser muticéntrico y un 20 % bilateral y metastatiza con más frecuencia que otros subtipos histológicos, sobre todo en vísceras y menos en hueso. A menudo presenta un patron infiltrante difuso en fila india, límites menos precisos y consistencia más blanda que el carcinoma ductal. La práctica totalidad carecen de molécula de adhesión E-cadherina. Suelen presentar mayor tamaño al diagnóstico y no por ello mayor afectación ganglionar. Su supervivencia es ligeramente superior a la del carcinoma ductal.

### B.3. CARCINOMA MEDULAR (1-5%):

Frecuente en jóvenes portadoras del gen BRCA 1. Presentan un borde uniforme de carácter no infiltrante y moderado-intenso infiltrado inflamatorio crónico. Su pronóstico es ligeramente mejor que el carcinoma ductal convencional a pesar de la frecuencia elevada de aneuploidías, ausencia de receptores hormonales y expresión del gen p53.

### B.4. CARCINOMA COLOIDE O MUCINOSO (1-6%):

Suele afectar a mujeres mayores. Tumor de aspecto blando-gelatinoso bien delimitado que simula clínicamente a una lesión benigna. Suelen presentar receptores hormonales y ser de mejor pronóstico que el carcinoma ductal convencional.

### B.5. CARCINOMA TUBULAR (2%):

Más frecuente en jóvenes, siendo multifocales en un 10-50% y bilateral hasta un 38%. Constituido por túbulos bien diferenciados, la mayoría presenta receptores hormonales positivos. Pronóstico excelente. Menos de un 10 % de metástasis ganglionares.

### B.6. CARCINOMA PAPILAR INFILTRANTE (1%):

Presencia de estructuras papilares asociadas a centros fibrovasculares. Suelen encontrarse asociados a otro tipo de carcinomas ductales infiltrantes. Mejor pronóstico.

### C. OTROS TUMORES:

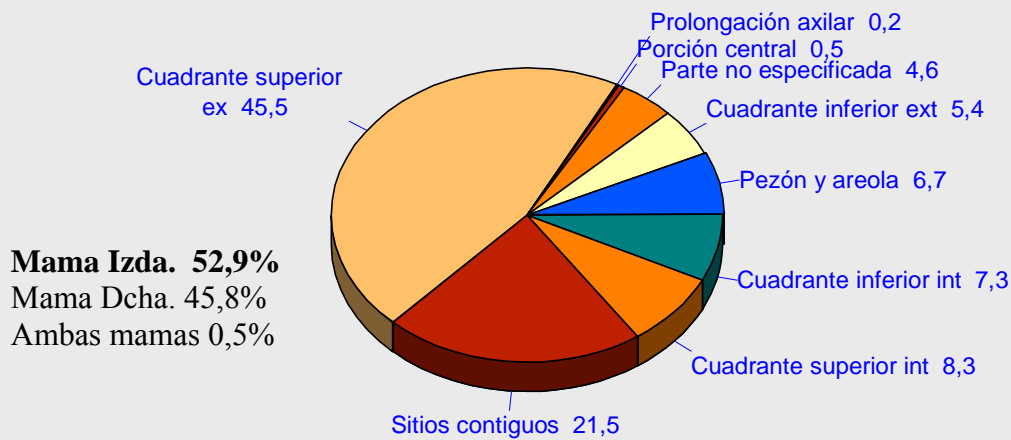
- a) Tumor filloides (también phyllodes): tumores originados a partir del estroma intralobulillar. Lo más frecuente es que se trate de variantes de bajo grado, con tendencia a la recidiva local pero sin capacidad de dar metástasis.
- b) Angiosarcoma: muy raro. Asienta preferentemente en mamas irradiadas.
- c) Linfangiosarcoma: difícil diagnóstico diferencial con el angiosarcoma.
- d) Sarcomas estromales: tras los 2 anteriores el osteosarcoma es el más frecuente.
- e) Otros más raros: adenomiolipoma, tumor de tipo glándulas salivares.
- f) Tumores no intrínsecos: linfomas, metástasis (linfomas y leucemias, melanomas, carcinoma de pulmón-oat cell sobre todo-, carcinoma de estómago y de ovario).

### 1.1.5 CLÍNICA

Aunque cada vez es mayor el número de carcinomas que se diagnostican en estadio preclínico gracias a las técnicas de imagen, los síntomas que motivan la consulta de una paciente son variables y dependen del estado evolutivo de la lesión.

El 70% de las mujeres acuden porque se palpan un nódulo, que suele ser duro, mal delimitado y adherido a planos profundos con o sin alteración de la piel suprayacente (sólo un 10% se descubre en la exploración mamaria de rutina por el ginecólogo). Las áreas en las que con mayor frecuencia se localiza son: 45% en cuadrante superior externo, 30% en zona central y retroareolar, 15% en cuadrante superior interno, 10% en cuadrante inferior externo, 5% en el inferior interno ( Figura 2).

**Figura 2. DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL DE LOS TUMORES DE MAMA SEGÚN SU LOCALIZACIÓN INTRAMAMARIA**



*Resultados del Registro Hospitalario de Tumores del H. 12 de Octubre*

Otras veces acuden por dolor mamario (5% de los carcinomas) que si no se asocia a nódulo palpable raramente se asocia a neoplasia.

También puede darse secreción por el pezón o retracción del mismo. El papiloma intracanalicular es el responsable de la mayoría de las secreciones de tipo hemorrágico. El carcinoma también la puede producir pero suele ser acuosa-serosa y uniorificial. La asimetría mamaria es algo habitual, pero las grandes tumoraciones pueden provocar una diferencia de tamaño entre ambas mamas.

La invasión de la piel puede dar lugar a retracción, engrosamiento, edema (piel de naranja) por bloqueo de los vasos linfáticos, ulceración, cambios inflamatorios (en el carcinoma inflamatorio), dilatación de la vascularización del tejido subcutáneo, nódulos satélites, carcinoma en coraza, telangiectásico o erisipeloide, etc.

En la enfermedad de Paget existe una descamación eccematosa del pezón que suele acompañarse de prurito. Asimismo a veces se palpan adenopatías axilares y/o supraclaviculares. En caso de enfermedad avanzada pueden presentarse síntomas secundarios a la invasión metastásica de otros órganos.

### 1.1.6 DIAGNÓSTICO

La asociación de exploración física, mamografía y citología (obtención de la muestra mediante PAAF) mejora las posibilidades diagnósticas hasta proporcionar una certeza del 99% [4]. Ello no basta para que siempre se proceda a la comprobación histológica.

Con respecto a la exploración (inspección y palpación) es preferible realizarla en la primera mitad del ciclo, tanto con la mujer sentada como tumbada, sin olvidar la axila. Se trata de objetivar desviaciones, aplanamientos, retracción del pezón, eritemas, edema cutáneo, piel de naranja (edema de los linfáticos dérmicos), asimetrías, y en el caso de palpación de nódulos: tamaño, forma, delimitación, consistencia, grado de movilidad, dolor, situación exacta, signos inflamatorios, adherencia a tejidos circundantes; presencia de adenopatías axilares.

La mamografía constituye una ayuda inapreciable en el diagnóstico del cáncer de mama. Las imágenes características incluyen: opacidad persistente, espículas en el margen de dicha opacidad (imágenes estelares), y agrupamiento de cinco o más microcalcificaciones (pleomórficas, finas y numerosas). Además debe valorarse la distorsión de la arquitectura o la asimetría importante del tejido mamario. La mamografía no es absolutamente decisiva pudiendo dar tanto falsos positivos como negativos, pero sin embargo puede detectar cánceres ocultos en mamas a las que se realiza por otro motivo.

La descripción de las lesiones detectadas mamográficamente se hace siguiendo el sistema BI-RADS del Colegio Americano de Radiólogos [7]:

- Evaluación mamográfica incompleta (Categoría 0): hallazgos no concluyentes. Necesidad de continuar el estudio con otras técnicas.
- Evaluación mamográfica completa:
  - i. Categoría 1: mamografía negativa. Control habitual.
  - ii. Categoría 2: hallazgos benignos. Control habitual.
  - iii. Categoría 3: hallazgos probablemente benignos (riesgo de malignidad 2%). Seguimiento a corto plazo.

- iv. Categoría 4: Hallazgos sospechosos de malignidad. Necesidad de estudio anatomopatológico de la lesión.
- v. Categoría 5: hallazgos altamente sugestivos de malignidad (probabilidad mayor del 95% de ser malignas). Necesidad absoluta de biopsia en corto plazo, a considerar biopsia escisional quirúrgica.
- vi. Categoría 6: cuando existe una anatomía patológica de carcinoma.

A veces se usan otras técnicas de imagen como la ecografía que sirve para diferenciar un quiste de un tumor sólido. Está indicada fundamentalmente en mamas de alta densidad como ocurre en la mujer joven en las que la mamografía no es tan útil.

La resonancia magnética está indicada ante lesiones no palpables, visibles en la mamografía, sospechosas de malignidad y con indicación de estudio histológico para la valoración de otras lesiones sospechosas y descartar así multifocalidad/multicentricidad. La resonancia podría diferenciar entre lesiones captadoras (susceptibles de biopsias) y no captantes (benignas), ya que prácticamente el 100 % de los cánceres invasivos captan, y menos de un 5% de los carcinomas in situ no captan, y así obviar la práctica de la biopsia con arpón. También estaría indicada en las lesiones palpables sospechosas de malignidad a priori (por clínica o por estudio de imagen), con diagnóstico anatomopatológico prequirúrgico de carcinoma (PAG), o destinadas a BIO susceptibles de cirugía conservadora, puesto que el diagnóstico de multifocalidad o multicentricidad contraindicarían la lumpectomía, asimismo se valorara la presencia de un componente intraductal extenso peritumoral lo que predispone a la obtención de un margen quirúrgico afecto y mayor riesgo de recidiva local, también determina la extensión de la cirugía, basándonos en la evidencia de que el diámetro tumoral por resonancia equivale al diámetro tumoral histológico. También serviría en el caso de lesiones palpables destinadas a cirugía radical, para comprobar si existe tumor residual en el parénquima mamario restante y contrastar este resultado con los hallazgos previos a la resonancia magnética.

En caso de lesiones no palpables detectadas mediante pruebas de imagen la obtención de material, tanto para citología, como para análisis histopatológico se obtiene con ayuda de estereotaxia, o mediante biopsia escisional quirúrgica guiada por la colocación bajo control radiológico de un arpón en la lesión.

En nódulos palpables existen dos técnicas de biopsia: por punción con aguja gruesa (trucut) con anestesia local en la propia consulta y escisional, que a su vez puede hacerse intraoperatoria o diferida. Esta última puede realizarse con anestesia local.

### **1.1.7 PREVENCIÓN**

PRIMARIA: Actuando sobre los factores de riesgo (dieta, ejercicio, etc.).

SECUNDARIA: Basada en el diagnóstico precoz, que es la clave de la prevención y ha permitido un aumento del 30% en la supervivencia por cáncer de mama en pacientes de más de 50 años. Las tres pruebas de cribado más importantes son:

- a) La autoexploración mamaria: realizarla mensualmente a partir de los 20 años una semana después de la regla (o un día fijo al mes en las postmenopáusicas). No ha demostrado influir sobre la mortalidad.
- b) Exploración clínica: exploración anual de la mama a partir de los 40 años por un profesional sanitario. Tampoco ha demostrado reducir la mortalidad, pero se considera un método complementario a la mamografía, contribuyendo a aumentar su sensibilidad.
- c) Mamografía: es el diagnóstico precoz más aceptado y el único que ha demostrado aumentar la supervivencia (aumentan un tercio la supervivencia en mujeres mayores de 50 años). Se debe realizar al menos entre los 50 y los 69 años, dos proyecciones mamográficas complementarias cada 2 años según las directrices Europeas y anualmente según las americanas. En Estados Unidos está establecida su realización anual a partir de los 50 y anual o bianual entre los 40 los 49 años, aunque la rentabilidad del cribado es mucho menor debido a su menor incidencia y comportamiento más agresivo del tumor en estas edades y a la mayor densidad de la mama que limita la validez de la prueba. No existen datos concluyentes sobre su eficacia a partir de los 70 años.



TERCIARIA: rehabilitación, reconstrucción de las mastectomías (Cirugía Plástica), integración social, etc.

### 1.1.8 ESTADIFICACIÓN

La clasificación más usada es la TNM de la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC). Tiene por finalidad clasificar cada caso en el momento del diagnóstico inicial, antes del tratamiento quirúrgico (clasificación clínica), y posteriormente tras el estudio histopatológico de la pieza quirúrgica se realiza una reclasificación que se conoce como pTNM, que se aplica incluso a lesiones no palpables (Tabla 2). Presentamos datos de nuestro hospital, en el que según la estadificación TNM, el estadio de mayor frecuencia al diagnóstico fue el estadio I (30,9%) seguido del estadio II (25,8%), por lo que entre ambos comprenden el 55,7% de los casos atendidos en nuestro hospital y sólo en un 2,3% de los casos se encontraron metástasis en el momento del diagnóstico.

**Tabla 2. EXTENSIÓN AL DIAGNÓSTICO DE LOS TUMORES DE MAMA SEGÚN ESTADIOS TNM (Muestra del RM de la CM\*)**

	N	%
Estadio 0 (in situ)	126	12,3
<b>Estadio I (2cm o &lt;)</b>	316	<b>30,9</b>
Estadio IIA	264	25,8
Estadio IIB	180	17,6
Estadio IIIA	47	4,6
Estadio IIIB	51	5,0
Estadio IV (con Metástasis)	24	2,3
Sin Información	16	1,6
Total	1024	100,0

*Resultados del Registro Hospitalario de Tumores del H. 12 de Octubre*

Clasificación TNM de la AJCC en colaboración con la UICC, versión 2002

## T: TUMOR PRIMARIO:

- Tx: el tumor primario no puede ser valorado.
- T0: no se evidencia tumor a la exploración física.
- Tis: carcinoma in situ.
- T1: tumor de tamaño menor o igual a 2cm:
  - T1mic: microinvasión de 0.1 cm o menos.
  - T1a: 0.1 - 0.5 cm.
  - T1b: 0.5 - 1 cm.
  - T1c : 1 - 2 cm.
- T2: tumor de más de 2 hasta 5 cm.
- T3: tumor de más de 5 cm.
- T4: cualquier tamaño con afectación de pared costal o piel (excluye la afectación de los músculos pectorales).
  - T4a: afectación de la pared costal.
  - T4b: edema o ulceración de la piel o nódulos cutáneos.
  - T4c: a + b
  - T4d: carcinoma inflamatorio

## N: GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES:

- El drenaje linfático de la mama confluye hacia la axila, cuyos ganglios se disponen en 3 niveles- de Berg- según su posición y el orden por el que son invadidos: nivel I (borde lateral del pectoral menor), nivel II (entre el borde lateral y medial del pectoral menor, incluye región interpectoral, ganglio de Rotter), y nivel III (vértice axilar y subclaviculares). Una vez sobrepasada la axila las células neoplásicas alcanzan la cadena de la mamaria interna originando adenopatías intratorácicas paraesternales y de la fosa supraclavicular. El pronóstico de esta última localización es mejor al de la enfermedad metastásica y se considera por tanto N3; otro ganglio en cualquier otra localización no

descrita, sin embargo, se considera M1 (cervicales, cadena mamaria interna contralateral, etc).

- Nx: la afectación ganglionar no es valorable.
- N0: No se palpan adenopatías.
- N1: adenopatías axilares móviles homolaterales.
- N2:
  - N2a: adenopatías axilares ipsilaterales fijas entre sí o a otras estructuras.
  - N2b: adenopatías clínicamente aparentes en ganglios de la mamaria interna ipsilateral en ausencia de adenopatías palpables axilares.
- N3:
  - N3a: adenopatías infraclaviculares ipsilaterales y axilares
  - N3b: adenopatías de la mamaria interna y axilares.
  - N3c; adenopatías superclaviculares ipsilaterales

#### M: METÁSTASIS A DISTANCIA:

- Mx: no puede valorarse la presencia de metástasis.
- M0: ausencia de metástasis
- M1: metástasis a distancia. Las localizaciones más comunes por orden de frecuencia son: ósea, pleuropulmonar y hepática.

### **ESTADIFICACIÓN TNM ANATOMO-PATOLÓGICA:**

#### pT: TUMOR PRIMARIO

Corresponden a las T del tumor clínico

#### pN: GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES:

El número mínimo de ganglios que deben obtenerse en la linfadenectomía, para que la muestra sea significativa, está establecido entre 6 y 10. Mayor controversia existe sobre si se debe abarcar hasta el nivel III o si es suficiente con los niveles I y II; teniendo en

cuenta que si las dos primeras estaciones son negativas, la posibilidad de que halla alguna adenopatía de nivel III es escasa (2%). La tendencia actual es minimizar la cirugía axilar para obtener menor morbilidad, sobre todo con la ayuda del estudio del ganglio centinela. .

- tpNx No pueden evaluarse (por ejemplo, previamente resecados o no realizada linfadenectomía).
- pN0 No afectación histológica, no examen adicional para células tumorales aisladas (CTA)<sup>b</sup>.
- pN0 (i-) No afectación histológica, inmunohistoquímica (IHQ) negativa.
- pN0 (i+) No afectación histológica, IHQ positiva pero sin acúmulos celulares mayores de 0,2 mm.
- pN0 (mol-) No metástasis histológicas demostradas, hallazgos moleculares negativos (RT-PCR)<sup>c</sup>
- pN0 (mol+) No metástasis histológicas demostradas, hallazgos moleculares positivos (RT-PCR)<sup>c</sup>
- pN1mic Micrometástasis (mayores de 0,2 mm, pero menores de 2 mm).
- pN1 Metástasis en 1 a 3 ganglios axilares y/o metástasis microscópicas en ganglios de la cadena mamaria interna detectadas por biopsia del ganglio centinela pero no clínicamente aparentes<sup>d</sup>
- pN1a Metástasis en 1 a 3 ganglios axilares
- pN1b Metástasis microscópicas en ganglios de la cadena mamaria interna detectadas por biopsia del ganglio centinela, pero no clínicamente aparentes<sup>d</sup>
- pN1c Metástasis en 1 a 3 ganglios axilares y en ganglios de la cadena mamaria interna con enfermedad microscópica detectada por disección del ganglio centinela, pero no clínicamente aparentes<sup>d,e</sup>
- pN2 Metástasis en 4 a 9 ganglios axilares o en ganglios de la cadena mamaria interna ipsilateral clínicamente aparentes en ausencia de metástasis ganglionares axilares.
- pN2a Metástasis en 4 a 9 ganglios axilares (al menos un depósito tumoral mayor de 2 mm).
- pN2b Metástasis en ganglios de la cadena mamaria interna clínicamente aparentes<sup>a</sup>, en ausencia de ganglios axilares.

- pN3 Metástasis en 10 o más ganglios axilares; o en ganglios infraclaviculares; o en ganglios de la cadena mamaria ipsilateral clínicamente aparentes en presencia de afectación de 1 o más ganglios axilares ipsilaterales; o en más de 3 ganglios axilares con afectación microscópica de ganglios de la cadena mamaria interna ipsilateral no clínicamente aparentes; o metástasis en ganglios supraclaviculares ipsilaterales.
- pN3a Metástasis en 10 o más ganglios axilares (al menos un depósito tumoral mayor de 2 mm) o metástasis en ganglios infraclaviculares ipsilaterales.
- pN3b Metástasis en ganglios de la cadena mamaria interna ipsilateral clínicamente aparentes<sup>a</sup> en presencia de afectación de 1 o más ganglios axilares ipsilaterales o en más de 3 ganglios axilares con afectación microscópica de ganglios de la cadena mamaria interna ipsilateral no clínicamente aparentes.
- pN3c Metástasis en ganglios supraclaviculares ipsilateral
  - a) Clínicamente aparentes se define como las detectadas por técnicas de imagen (excluyendo linfoscintigrafía) o por examen clínico
  - b) La clasificación se basa en la disección de la axila con o sin disección del ganglio centinela. Cuando la clasificación se basa únicamente en la disección del ganglio centinela sin posterior linfadenectomía se designa como (sn). Por ejemplo, pN0 (i+) (sn).
  - c) Reverse transcriptase-polymerase chain reaction.
  - d) No clínicamente aparente se define como no detectadas por estudios de imagen (excluyendo linfoscintigrafía) o por examen clínico.
  - e) Si se asocia con más de 3 ganglios axilares positivos, la afectación de los ganglios de la cadena mamaria interna es clasificada como pN3b para reflejar una carga tumoral elevada.

M: METÁSTASIS A DISTANCIA:

Se corresponden con las consideradas en la clasificación clínica

Tabla 3. AGRUPACIÓN POR ESTADIOS [5].

ESTADIO	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
IIIB	T4	N1, N2, N3	M0
IIIC	Cualquier T	N3	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

### 1.1.9 FACTORES PRONÓSTICOS

Son un conjunto de datos que informan sobre el posible futuro de un paciente referido a la supervivencia global, a la respuesta terapéutica, al intervalo libre de enfermedad o a una complicación; globalmente dan información sobre la evolución de la enfermedad.

#### 1.1.9.1 CLÍNICOS

1. Edad: casi todos los estudios realizados sugieren que una edad menor de 35 años está asociada con una alta incidencia de características negativas, con mayor tasa de recurrencias y menor supervivencia; incluso tras el ajuste por tamaño tumoral, grado histológico, estado de receptores hormonales y afectación ganglionar.
2. Estado menopáusico: se correlaciona con la respuesta al tratamiento hormonal y con la edad, ya que aumenta el número de tumores con receptores hormonales

positivos. Cuanto mayor sea el intervalo desde la menopausia, mayor será la posibilidad de obtención de respuestas.

3. Estado general: Los pacientes con buena capacidad funcional tienen mejor respuesta a la quimioterapia y mayor supervivencia. También predice en riesgo de complicaciones por el tratamiento.
4. Intervalo libre de enfermedad: es el tiempo transcurrido desde el tratamiento del tumor primario hasta la aparición de una recidiva o metástasis. A mayor intervalo libre, mayor sensibilidad a la hormonoterapia y quimioterapia y por tanto mayor supervivencia.
5. Estadío TNM: es el factor pronóstico más importante. A mayor estadío, menor supervivencia. En cuanto a las metástasis, las viscerales responden mucho peor al tratamiento que las ganglionares, óseas o cutáneas. Las de peor pronóstico son las hepáticas y del SNC. Lógicamente a medida que aumenta el número de órganos afectados empeora el pronóstico.

### **1.1.9.2 ANATOMOPATOLÓGICOS**

1. Número de ganglios axilares: es el parámetro pronóstico principal, a más ganglios afectos peor supervivencia. Se suele incluir a las pacientes en cuatro grupos: ganglios negativos, de uno a tres ganglios afectos, de cuatro a nueve y diez o más ganglios. De ahí la importancia de la realización de una linfadenectomía axilar en el tratamiento quirúrgico de cáncer de mama. Se considera suficiente la extirpación de entre 6 y 10 ganglios para ser representativa.
2. Tamaño tumoral: máximo tamaño del componente invasivo (excluye el componente in situ). En tumores menores de 1 cm el pronóstico suele ser favorable.

3. Tipo histológico: El carcinoma ductal infiltrante tiene peor pronóstico que los tipos específicos o subtipos, los cuales suelen asociarse a un bajo grado histológico y a una baja tasa de afectación ganglionar.
4. Grado tumoral: ya mencionado en el apartado de anatomía patológica. Evolución más agresiva cuanto mayor sea el grado tumoral.
5. Otros factores histológicos: la presencia de invasión vascular o linfática, aunque su utilidad en la práctica está limitada por su falta de reproducibilidad, así como un componente intraductal extenso presencia de comedocarcinoma son factores de mal pronóstico.

### **1.1.9.3 ANALÍTICOS Y BIOMARCADORES**

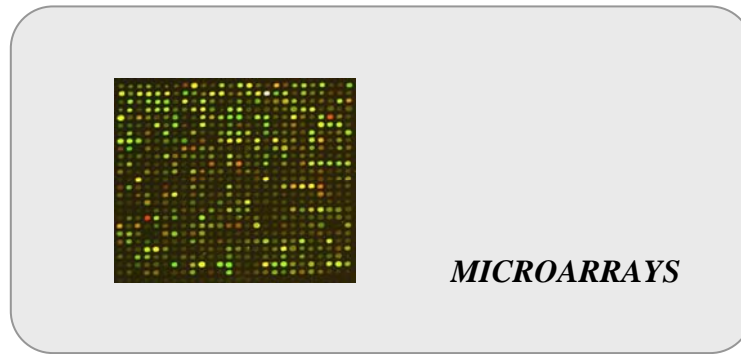
1. Receptores hormonales (estrógenicos y de progesterona): son los factores predictivos más poderosos de la respuesta al tratamiento endocrino. Las pacientes cuyos tumores expresan estos receptores muestran una mejor respuesta y supervivencia global cuando reciben tratamiento hormonal. Hay controversia en cuanto a su factor pronóstico en ausencia de tratamiento hormonal.
2. Marcadores de proliferación celular: a mayor proliferación, mayor agresividad. Se incluyen la medición del contenido de ADN celular o euploidía, el índice de cinética celular y los métodos inmunohistoquímicos; de estos últimos el más utilizado es el antígeno detectado por el anticuerpo monoclonal Ki-67 (antígeno nuclear expresado en las fases S, G2 y M del ciclo celular). También se ha usado el Mib 1 y el Ki-S1, que puede ser un predictor de respuesta a antraciclinas.
3. Capacidad invasiva: presencia de determinadas proteínas que intervienen en el control de la membrana basal y movilidad celular, pudiendo indicar el potencial metastático del tumor: catepsina D y el factor activador del plasminógeno.
4. Angiogénesis: altas tasas de angiogénesis sugieren un peor pronóstico.



5. Oncogénesis: la activación de oncogenes y la inactivación de genes reguladores indican mayor agresividad y peor pronóstico:
  - Sobreexpresión del gen HER-2/neu (c-erb-B2), receptor transmembrana para el factor de crecimiento epidérmico. Las enfermas que además tienen ganglios positivos parecen beneficiarse del tratamiento con antraciclinas. Existe la posibilidad de tratamiento mediante la administración de anticuerpos específicos (trastuzumab).
  - FCER (EGFR): la sobreexpresión del factor de crecimiento epidérmico está asociado a mayor gravedad. Parece ser un factor predictivo de resistencia al tratamiento hormonal.
6. Proteínas reguladoras del ciclo celular y la apoptosis: alteraciones del gen supresor tumoral p53 o sobreexpresión del bcl-2, que conlleva una mayor resistencia a la apoptosis.
7. Métodos inmunohistoquímicos y moleculares para detectar células cancerosas ocultas (micrometástasis).



- ✓ La tecnología ha puesto a nuestro alcance el uso de los Microarrays.
- ✓ Ha surgido una nueva clasificación del cáncer de mama en relación al perfil génico expresado.
- ✓ Ningún estudio incluye en las clasificaciones la histología del tumor, tamaño tumoral ó estado axilar.



Cáncer de mama como entidad heterogénea, con varios subtipos (Presentes en el tumor 1º y en metástasis):

- ✓ Luminal A; (ER+/PR+,HER2-) – PRONÓSTICO EXCELENTE
- ✓ Luminal B; (ER+/PR+,HER2+)
- ✓ HER2+/RE –
- ✓ BASAL LIKE: IHQ es típicamente “TRIPLE NEGATIVO” (RE -, RP -, HER2 -). Sobreexpresa citokeratinas epiteliales basales 5 y 17. Baja expresión de citokeratinas epiteliales luminales



- El 15 % de todos los Cánceres de mama
- La mayoría esporádicos
- El 80 % de los BRCA1 (Disfunción en reparación DNA)
- En premenopáusicas afroamericanas es el 39 %
- Peor pronóstico (↑Grado y Proliferación)

Su óptima identificación y su tratamiento constituyen un área de intensa investigación.

## **1.1.10 TRATAMIENTO**

### **1.1.10.1 CIRUGÍA**

El tratamiento local pretende erradicar el tumor primario y su posible extensión regional. Durante los dos primeros tercios del siglo XX el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama consistía casi exclusivamente en una mastectomía radical; poco a poco se ha ido imponiendo la idea de que la intervención de Halsted estaba destinada a tratar tumores mucho más grandes que los que se diagnostican en la actualidad, y por otro lado se ha extendido el concepto de que el cáncer de mama es una enfermedad sistémica ya desde etapas muy precoces de su aparición, incluso antes de ser clínicamente aparente. Así se realizan cada vez operaciones más restrictivas y siempre acompañadas de tratamiento adyuvante (radioterapia y/quimioterapia) para erradicar la enfermedad a nivel locorregional y prevenir la recurrencia local y las metástasis. En numerosos ensayos clínicos se ha puesto de manifiesto que la mastectomía radical no logra una mayor supervivencia que otras técnicas menos agresivas y que dicha supervivencia se incrementa únicamente con la combinación de tratamientos locales y sistémicos.

#### **TÉCNICAS QUIRÚRGICAS:**

- a) Mastectomía radical (Halsted) o ampliada: con extirpación de ambos músculos pectorales y linfadenectomía axilar. La intervención deja una gran deformidad torácica. En la actualidad se emplea muy poco, quizá en aquellos casos en que estén infiltrados la aponeurosis y el músculo pectoral mayor.
- b) Mastectomía radical modificada: mastectomía más linfadenectomía respetando el músculo pectoral mayor, con o sin extirpación de su aponeurosis. El abordaje de la axila se realiza después de liberar la glándula de la pared, tomando como referencia el borde del músculo del pectoral mayor (incisión de Steward). Se colocan 2 drenajes, uno en el lecho de la glándula y otro en la axila. La linfadenectomía incluye la extirpación completa de los ganglios linfáticos de los niveles I y II, y en

ocasiones los del III, respetando las ramas nerviosas de los pectorales, serrato y dorsal ancho. Variantes:

- De Patey: Extirpación del pectoral menor.
  - De Madden: igual que la anterior pero conservando el pectoral menor.
- c) Mastectomía simple o total: extirpación de la glándula mamaria y la piel que la recubre y complejo areola-pezón mediante incisión transversa de Stewart, sin disección axilar. Se utiliza en el carcinoma ductal in situ extenso-con alto riesgo de recaída local, en pacientes muy ancianas con mal estado general, o como mastectomía profiláctica y en la enfermedad de Paget, con tumor de mama no infiltrante y no retroareolar asociado. También se puede utilizar como técnica de rescate en paciente con cirugía conservadora y linfadenectomía previas. La mastectomía subcutánea es una modificación en la que se extirpa la glándula mamaria respetando la piel, e incluso a veces, la areola, para realizar una reconstrucción inmediata.
- d) Cirugía conservadora: Es el tratamiento de elección en los tumores en estadio I y II (o más de 5 cm pero con buena relación tumor/mama) sin infiltración de la piel ni pared costal cuya afectación ganglionar consista exclusivamente en adenopatías axilares homolaterales móviles. Se incluyen fundamentalmente dos técnicas quirúrgicas conservadoras:
- Tumorectomía: extirpación del tumor con márgenes libres de 1 a 2 cm.
  - Cuadrantectomía: extirpación del tumor junto con el cuadrante correspondiente que incluye la piel que lo recubre y la aponeurosis subyacente.

Se completa la intervención con la disección axilar, para lo que habrá que realizar una incisión cutánea separada (fosa axilar o paralela al músculo pectoral mayor), excepto en los casos de tumores localizados en la cola de la mama. El tratamiento quirúrgico conservador de la mama exige la administración de radioterapia posterior sobre la glándula y las cadenas ganglionares, ya que disminuye la probabilidad de recaída local de la enfermedad (con poco o ningún impacto sobre la

supervivencia). Diversos estudios reflejan que el tratamiento conservador, comparado con la mastectomía, mejora la calidad de vida de la paciente sin aumentar los temores a una recurrencia de la enfermedad. Por lo tanto para que una paciente sea candidata al tratamiento conservador no debe tener ninguna contraindicación para radioterapia. Asimismo estaría contraindicado un tratamiento conservador en las mamas con prótesis, radioterapia previa en la zona mamaria, enfermedades severas asociadas o conectivopatías, afectación por el tumor del margen quirúrgico, tumores multicéntricos, lesiones grandes con respecto al tamaño relativo de la mama y axila N2.

e) Técnica del ganglio centinela

Es el primer ganglio que recibe la linfa del área donde asienta el tumor primario; será el primer afectado. Se inyecta, previamente a la cirugía un marcador (tc99) en la zona intradérmica sobre el tumor o periareolar y se realiza una escintografía preoperatoria y un rastreo con sonda de radiación gamma portátil intraoperatoria para detectar un punto caliente que se extirpa para estudio AP, intraoperatorio o diferido. En caso de ganglio centinela negativo (ganglio/s no invadido) puede obviarse la linfadenectomía axilar. Está indicada en casos de tumores sin afectación axilar clínicamente evidente ni cirugía axilar previa.

#### **1.1.10.2 TRATAMIENTO SISTÉMICO DEL CÁNCER DE MAMA**

El cáncer de mama ha sido y sigue siendo definido como una enfermedad sistémica, y esta debe ser la línea orientativa en su tratamiento, ya que debe realizarse un tratamiento sistémico. Éste está basado actualmente en dos líneas terapéuticas fundamentales: la quimioterapia y la hormonoterapia.

#### **1.1.10.2.1 TRATAMIENTO NEOADYUVANTE**

Es el que se administra previamente a la extirpación quirúrgica del tumor, con el propósito de reducir la extensión de la cirugía. Su empleo más habitual es en la enfermedad localmente avanzada (T4, que incluye al Carcinoma inflamatorio).

Se realiza con quimioterapia asociada o no a radioterapia.

Su uso se fundamenta en:

- El cáncer de mama es una enfermedad sistémica desde el momento del diagnóstico.
- Aumentaría las posibilidades de cirugía conservadora.
- El propio tumor sería testigo de la quimiosensibilidad de la enfermedad.
- La quimioterapia posibilita el tratamiento quirúrgico en tumores localmente avanzados.
- Permite una mayor eficacia al actuar los fármacos sobre un tumor con lecho vascular intacto.

Argumentos en contra:

- Retrasa el tratamiento locorregional.
- Encarece y alarga el proceso.
- Compromete las posibilidades de paliación con quimioterapia cuando aparezca la recaída.
- Impide una correcta estadificación quirúrgica del tumor.

Aunque sí que parece que la quimioterapia neoadyuvante disminuye la incidencia de ganglios positivos en la axila, no aumenta la supervivencia global ni libre de enfermedad a los 5 años de seguimiento, excepto en el cáncer de mama localmente avanzado en el que sí es fundamental la neoadyuvancia para favorecer el pronóstico y la supervivencia [6].

Actualmente se suelen usar combinaciones de taxanos y antraciclinas. En la mujer premenopáusica la combinación más frecuente es Docetaxel y 4-Epiadriamicina a dosis de 75 mg administrados cada 21 días. El manejo de las mujeres postmenopáusicas es semejante salvo existiendo la posibilidad de comenzar en algunos casos de receptores hormonales positivos con hormonoterapia usando los inhibidores de la aromatasa en lugar de la poliquimioterapia.

Es excepcional que la enfermedad progrese durante el tratamiento neoadyuvante, aunque si lo hace es lógico el cambio de pauta realizando cirugía de rescate en aquellas pacientes a las que sometimos a tratamiento con la idea de cirugía conservadora y en este caso no ha sido posible progresando la lesión y complementando el tratamiento en adyuvancia con fármacos distintos a los utilizados. Si la paciente es C-erb B2 (+) se tratarán con Herceptin Placitaxel o bien con Herceptin con Placitaxel y con Carboplatino, o con Herceptin Vinorelbina.. En los casos C-erb B2 (-) con placitaxel a dosis de 175 durante 6 ciclos.

En caso de tratamiento con hormonoterapia los inhibidores de la aromatasa de tercera generación (anastrozol, letrozol y exemestano) son útiles tras progresión de la enfermedad con tamoxifeno, pudiendo cruzarse los tratamientos tras la progresión a alguno de ellos y la utilización de un agonista puro recientemente comercializado sin efecto agonista, el Fluverstrant [10].

La radioterapia neoadyuvante no suele usarse sin asociarse a la quimioterapia; puede servir para facilitar la cirugía conservadora en tumores inicialmente operables pero de gran tamaño y en los tumores localmente avanzados.

#### **1.1.10.2.2 TRATAMIENTO COADYUVANTE**

Es aquel que se administra después del tratamiento quirúrgico con el fin de destruir o impedir el crecimiento de las micrometástasis, cuya existencia se

supone, pero no se puede demostrar en el momento de la cirugía. Se basa en la quimioterapia, radioterapia y hormonoterapia.

## **I. QUIMIOTERAPIA**

Los trabajos fundamentales que marcaron el inicio de la quimioterapia complementaria fueron realizados en los años 70 por el Instituto de Tumores de Milan y por el Nacional Surgery Adjuvant Breast Project en USA (Melfalán) y demostraron que las pacientes tratadas tenían menor índice de recaídas que las no tratadas.

La quimioterapia coadyuvante aumenta la supervivencia tanto en pacientes pre como postmenopáusicas tengan o no ganglios afectados. Reduce el riesgo de recaída un 35% y el de muerte un 27% en mujeres menores de 50 años, y un 27 y 11% respectivamente en mayores de 50 años.

Se usan combinaciones de varios fármacos puesto que la poliquimioterapia es mejor que la monoterapia y es igual de efectiva la de corta duración (6 meses) larga (12 meses). La combinación ciclofosfamida, metotrexate y fluoracilo (CMF) han sido los fármacos más usados. Un metaanálisis de Oxford en 1998 detectó que el uso de antraciclinas aumentaba ligeramente la supervivencia, sobre todo en pacientes con ganglios positivos. La adición de taxanos a los regímenes que contienen antraciclinas está siendo objeto de numerosos trabajos puesto que aumentan el beneficio en caso de pacientes con factores pronósticos adversos.

En la actualidad la mayoría de las pacientes con estadios precoces reciben quimioterapia complementaria. Sin embargo existen unos subgrupos que no se beneficiarían de dicho tratamiento: aquellas en las que la mortalidad a los 10 años es inferior al 10% y la toxicidad supera los beneficios. Por tanto no estaría indicada en pacientes con axila negativa y tumores menores de 1 cm y grado histológico I. Las mujeres de más de 70 años es un grupo en discusión pues el beneficio logrado es pequeño comparado con la toxicidad.



Las pacientes con factores pronóstico muy adversos deben ser incluidas en ensayos más agresivos de tratamiento.

En **St. Gallen 2005** se divide a las pacientes en tres grupos de riesgo:

- a) Riesgo bajo: ganglios negativos, receptores hormonales positivos, tumoración menor de 2 cm (menor de 1 cm si menos de 60 años), G1 y edad igual o mayor a 35 años. En este caso si la mujer es premenopáusica se usara CMF 6 ciclos o AC 4 ciclos.

En el caso de mujeres postmenopáusicas se usarán inhibidores de la aromatasas durante 5 años, no siendo candidatas a quimioterapia.

- b) Riesgo medio: ganglios negativos y receptores hormonales positivos y tumor mayor de 2 cm (o mayor de 1 cm si menos de 60 años), o G2-G3 o menor de 35 años. También se cataloga dentro de este grupo a las pacientes que presentan de 1 a 3 ganglios afectados.

- c) Riesgo alto: pacientes con 4 o más ganglios afectados.

Tanto en este caso como en el caso de riesgo moderado, en la paciente premenopáusica N0 pautamos FEC 6 ciclos. En casos de N1a TAC 6 ciclos cada 3 semanas. Para los N2a sería la misma pauta salvo en caso de que existan múltiples factores de riesgo pautaríamos un tratamiento con quimioterapia secuencial a dosis densas con AC 4 ciclos y docetaxel 4 ciclos cada 2 semanas con EC. Esta sería también la pauta en caso N3a..

En las mujeres postmenopáusicas N0 se dan 4 ciclos de AC y posterior inhibidores de la aromatasas durante 5 años. En caso de receptores hormonales negativos y/o C-erb B2 positivo y/o GIII y/o tumor mayor de 5 cm, pautaríamos FEC 75 6 ciclos. Para los casos N1a si la paciente es menor de 60 años FEC 100 que sería FEC 75 en mayores de esa edad. En N2a la quimioterapia sería TAC y en N3a se pauta tratamiento secuencial con AC 4 ciclos y posterior docetaxel 4 ciclos.

Toxicidad de la quimioterapia: la toxicidad aguda es muy rara. Los efectos secundarios más comunes son alopecia, náuseas, vómitos, neutropenia, ganancia de peso y astenia. Dentro de la toxicidad crónica podemos encontrar pérdida de la función ovárica, disminución de masa ósea, miocardiopatía por antraciclinas, riesgo de aparición de leucemias y síndromes mielodisplásicos secundarios.

## II. HORMONOTRAPIA COMPLEMENTARIA

Muchos cánceres de mama requieren estrógenos para continuar su crecimiento y regresan si son privados de estas hormonas. La combinación de quimioterapia y hormonoterapia es superior al uso de cada una de ellas por separado.

- **Tamoxifeno:** es un compuesto no esteroideo que se une competitivamente a los receptores estrogénicos celulares e inhibe la transcripción de los genes dependientes de estrógenos produciendo la detención del ciclo celular; también es capaz de facilitar la apoptosis. Su uso durante más de 3 años beneficia a las pacientes con receptores hormonales positivos tanto pre como postmenopáusicas, independientemente del estado axilar. Este beneficio se sitúa en una reducción anual de la tasa de recaída del 50% y de la de mortalidad en un 16%. Se desconoce si la administración de tamoxifeno durante más de 5 años es beneficiosa.
- **Otros moduladores selectivos del receptor estrogénico (SERMs):** tanto los de primera generación (toremifeno, droloxifeno e idoxifeno) como de segunda y tercera (raloxifeno, arzoxifeno y EM-652) han mostrado mínima actividad en enfermedad resistente al tamoxifeno y no muestran eficacia superior al tamoxifeno en terapia hormonal de primera línea. Su tolerancia es similar al tamoxifeno con la única ventaja de disminuir los efectos agonistas en el endometrio.

- **Fulvestrant (SERDs: selective estrogen receptor downregulators):** análogo alquilado del estradiol que actúa como antagonista competitivo de los receptores estrogénicos y regula a la baja su expresión. Además de no tener efectos agonistas en el endometrio reducen la enfermedad tromboembólica comparado con el tamoxifeno. Eficacia equivalente al tamoxifeno como tratamiento de primera línea y al anastrozol en caso de enfermedad resistente al tamoxifeno. Actualmente sólo está indicado en cáncer metastático. También puede administrarse en segunda línea de hormonoterapia, cuando existe progresión con los inhibidores de la aromatasa no esteroideos: anastrozol y letrozol
- **Inhibidores selectivos de la aromatasa (anastrozol, letrozol, exemestano) [8]:** la aromatasa es la enzima responsable de la biosíntesis de estrógenos endógenos clásicos; estos fármacos son de una gran potencia y especificidad y en comparación con otros antiestrógenos como el tamoxifeno, que bloquea el receptor estrogénico, pero no varían los niveles de estrógenos o incluso aumentan, no influyen en el efecto de estrógenos exógenos o miméticos. Están demostrando mayor actividad que el tamoxifeno, lo que apoya la tesis de que metabolitos de estrógenos naturales pueden actuar independientemente del receptor que está inhibido por el tamoxifeno y no apoya la tesis de que los estrógenos exógenos (fitoestrógenos, contaminantes, etc.) son responsables del crecimiento del cáncer de mama. Hay diferencias entre los distintos inhibidores de la aromatasa: el exemestano es un esteroide que compete irreversiblemente en el sitio activo de la enzima con los andrógenos naturales, mientras que el anastrozol y el letrozol son triazoles que interaccionan con la citocromo p450 de la aromatasa y su acción es reversible. Entre todos el letrozol es el más potente. Su uso óptimo requiere predecir el tumor que más probablemente responderá a un determinado inhibidor e identificar marcadores de resistencia adquirida.

El mejor marcador de respuesta al tratamiento es el estatus de los receptores estrogénicos tumorales (mediante el estudio histopatológico de la pieza). Los tumores con receptores tanto estrogénicos como de progesterona,

lógicamente, tienen mayor respuesta a tratamiento hormonal que aquellos que sólo son positivos para progesterona; sin embargo estos últimos se beneficiarían de la terapia con inhibidores de la aromatasas. Aunque algunos mecanismos de resistencia a estos fármacos se comparten con otros tratamientos endocrinos (deprivación hormonal ineficaz, compensación hormonal, crecimiento clonal de células insensibles-resistencia adquirida-, hipersensibilidad estrogénica, dependencia de otros sistemas de señales, ausencia de un sistema estrogénico de señales funcional) parece que ciertas formas de resistencia son particulares para los inhibidores de la aromatasas (sobreexpresión de la aromatasas, mutación de dicha enzima, estimulación tumoral por estrógenos exógenos o  $\Delta 5$  andrógenos derivados de la corteza suprarrenal); de hecho no muestran resistencia cruzada con el tamoxifeno

- **Ablación ovárica:** mejora la evolución de las pacientes menores de 50 años (reducción del riesgo de recaída un 25%). Este beneficio era mucho menor en las pacientes que habían recibido también quimioterapia y podría ser superado por los efectos asociados a la menopausia. Los estudios realizados con agonistas LHRH (castración química) ofrecen tasas de respuesta y duración de las remisiones similar a la ooforectomía [9], y, sugieren, en pacientes mayores de 40 años con receptores hormonales positivos un beneficio similar al conseguido con la quimioterapia en cuanto a la disminución de las recaídas.

En pacientes premenopáusicas con receptores hormonales positivos o desconocidos se iniciará tratamiento adyuvante con hormonoterapia, que, en caso de no existir amenorrea tras la quimioterapia, se realizará mediante ablación ovárica y tamoxifeno durante 3 y 5 años, mientras que si la paciente presenta amenorrea postquimioterapia, se instaura tamoxifeno en caso de menores de 45 años e inhibidores de la aromatasas en caso de mayores de 45 años durante 5 años.

La adyuvancia en primera línea actualmente en pacientes postmenopáusicas debe realizarse con inhibidores de la aromatasas después de la publicación de

los resultados de dos importantes ensayos clínicos (ATAC para anastrozol y BIG-98 para letrozol), por su mayor eficacia y para evitar algunos efectos secundarios con tamoxifeno, siendo el anastrozol y el letrozol los fármacos que han demostrado su eficacia.

Tras 2 o 3 años con tamoxifeno estaría indicado el paso a exemestano o anastrozol (los ensayos que han comparado seguir con TMX frente a exemestano y seguir con TMX frente a anastrozol tras dos o tres años con tmx son: IES para exemestano y ARNO para anastrozol).

Tras 5 años de adyuvancia con tamoxifeno se debería continuar con letrozol durante otros 5 años [10]. Según se desprende de los resultados del ensayo MA-17 que comparaba: seguir con TMX (tras 5 años con TMX), frente a cambiar a letrozol (tras 5 años con TMX.).

Toxicidad de la hormonoterapia: síntomas menopáusicos (sofocos y hemorragias vaginales), fenómenos tromboembólicos, cáncer de endometrio – por lo que se realiza vigilancia anual ginecológica -. Los inhibidores de la aromatasas pueden causar osteopenia y dolores musculares.

### **III. RADIOTERAPIA**

Disminuye la recaída locorregional (incluso entre las que reciben quimioterapia) y aumenta la supervivencia global. Las pacientes con 1-3 ganglios afectados, sin otros factores de mal pronóstico, tienen bajo riesgo de recurrencia y todavía existe controversia en el papel de la radioterapia sobre las áreas ganglionares. Para todos aquellos casos con 4 o más ganglios positivos debe irradiarse la axila. También es obligado el uso de radioterapia tras cirugía conservadora, o en el caso de mastectomías en tumoraciones de más de 5 cm o pt3 y pt4.

Como ya se ha comentado antes, si no se añade radioterapia tras cirugía conservadora aumentan las recaídas locorregionales.

Normalmente se inicia el tratamiento a las 4 semanas y no debe retrasarse más de 16 semanas tras la cirugía.. Se irradia el lecho tumoral y áreas ganglionares loco-regionales (radioterapia externa), incluyendo cicatrices y drenajes hasta dosis de 50 Gy. Se sobreimpresiona (boost) con 10-15 Gy la zona de la cicatriz, al ser el lugar con mayor riesgo de recaída.

Toxicidad de la radioterapia: eritema piel, descamación, pigmentación, úlceras cutáneas, neumonitis r dica y raramente toxicidad cardiaca. Plexopatía braquial, linfedema braquial, tumores radioinducidos (0.2% de sarcomas en 10 años).

### **1.1.11 SEGUIMIENTO**

La finalidad del seguimiento es el diagnóstico de la recidiva local y sistémica, así como de las segundas neoplasias o la detección de complicaciones y toxicidades derivadas de los diferentes tratamientos [11,12]. Sin embargo, hasta la fecha, no se ha demostrado que el diagnóstico precoz de la metástasis!!!., el tt  de la recidiva si mejora la supervivencia, beneficie la supervivencia de estas pacientes.

Por ello, la medicina basada en la evidencia no ha demostrado la justificación de la práctica de pruebas complementarias como, por ejemplo, las radiografías de tórax, gammagrafías óseas e, incluso, los marcadores tumorales séricos (CA 15.3 y CA 15.49 CEA). Estas pruebas sólo se realizarán cuando la paciente presente algún síntoma que sugiera reaparición de la enfermedad. El tratamiento de la recidiva local y de las segundas neoplasias, tanto mamaria como de otras localizaciones puede influir en la supervivencia. Así pues, se aconseja [4]:

- Historia clínica y exploración física cada 3-6 meses los tres primeros años, después cada 6-12 meses hasta el quinto año, y después anualmente.
- Mamografía ipsilateral después de cirugía conservadora y contralateral en el caso de cirugía radical, anual.
- Examen ginecológico anual.

## **1.2 TÉCNICA DEL GANGLIO CENTINELA**

### **1.2.1 INTRODUCCIÓN**

El estado de los ganglios axilares es el elemento más importante para definir el pronóstico del cáncer de mama, así como el factor determinante en la selección de los pacientes que deben recibir la terapia adyuvante.

Desde hace mucho tiempo se considera la disección axilar como parte del tratamiento estándar en el carcinoma invasor de la mama, sin embargo en la actualidad un gran número de pacientes recibe terapia adyuvante independiente del estado de los ganglios axilares, tomando en cuenta otros factores pronósticos en la lesión tumoral, hoy bien definidos.

La posibilidad de desarrollar una técnica a través de la cual se pueda establecer el estado axilar, mínimamente invasiva, era realmente tentadora.

#### **1.2.1.1 CONCEPTO**

El ganglio centinela es el primero, usualmente en nivel I, que recibe el drenaje linfático del tumor primitivo y, por tanto, la presencia o ausencia de células metastásicas en él permitiría predecir el estado del resto de los ganglios.

##### **I. Definiciones:**

Se considera como ganglio centinela (GC) desde el punto de vista de la gammagrafía a aquel o aquellos que presenta migración desde el tumor mediante un canal linfático o, ante la no evidencia de dicho canal, aquel o aquellos que aparecen en uno o varios territorios de drenaje linfático. Se consideran GC secundarios a aquellos que presentan una captación del trazador con menor intensidad claramente diferenciada.

Se considera como GC con el trazador isotópico, en el acto quirúrgico, aquel que presenta una actividad representativa y que está ubicado en el área preseleccionada

gammagráficamente. Y se considera secundario aquel que tenga menos del 10% del de máxima actividad.

En la intervención, se define como GC con el colorante todo ganglio que aparezca teñido de azul o al que fluye un conducto linfático azulado.

Extirpando únicamente el ganglio centinela y con su estudio predecir el estado del resto de los ganglios axilares, evitaría la morbilidad inmediata y tardía de la disección axilar completa, aportando la información necesaria para establecer el pronóstico y el tratamiento adecuado.[18] y [19].

#### **1.2.1.2 ASPECTOS RELACIONADOS CON LA VALIDACIÓN DE LA TÉCNICA**

La biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) es una técnica diagnóstica multidisciplinar, que implica la interrelación entre diferentes especialidades médicas y quirúrgicas.

Tradicionalmente, ha sido precisa una validación técnica de la BSGC tanto a nivel del equipo como de cada uno de los especialistas implicados. Esta validación, dada la experiencia de múltiples grupos aplicando clínicamente la técnica, es aconsejable que, progresivamente, sea sustituida por un proceso de aprendizaje supervisado en el contexto de un grupo con experiencia, que haya realizado más de 300 casos de BSGC en fase de aplicación clínica (con parámetros de validación definidos en los consensos previos: al menos un 95% de tasa de identificación del o los GC, con una tasa falsos negativos del 5% o menos).

El objetivo de este aprendizaje tutelado debe alcanzar unos estándares en indicadores de calidad relacionados con el procedimiento, aún por definir. [18] y [19].



### **1.2.1.3 ANTECEDENTES HISTÓRICOS DEL GANGLIO CENTINELA**

Por concepto de ganglio centinela se entiende la primera estación o el primer ganglio, que se encuentra en la vía desde un tumor hasta su área de drenaje linfático específico. Los tumores localizados en una zona determinada enviarían sus metástasis por vía linfática a sus áreas de drenaje, éstas tendrían como primer y más probable destino al ganglio centinela. Este concepto fue propuesto por primera vez por Cabanas (1977) [14] en sus estudios sobre el cáncer de pene, resaltando que el material radio-opaco inyectado en los linfáticos del dorso del pene, consistentemente fluía hacia un área específica de drenaje. Demostró que las metástasis ganglionares no estaban presentes cuando el ganglio centinela era negativo.

Posteriormente Morton ( 1992) [15] fue el primero en demostrar la factibilidad de la técnica del mapeo linfático intraoperatorio para pacientes con melanoma en estadios precoces, utilizando colorante para identificar el ganglio centinela, definiéndolo como “el ganglio linfático más cercano al tumor primario en una vía de drenaje directa y, además, el sitio más probable de metástasis temprana”. La motivación del Dr. Morton es similar a la que ha estimulado en la actualidad el uso de esta técnica en el cáncer de mama. Él discutía lo que significaba la linfadenectomía en Melanomas estadio I, en la que la mayoría de los pacientes no tenían metástasis linfáticas y no se beneficiaban de la operación, pero sí sufrían sus complicaciones.

La utilización de azul patente o azul de isosulfan, inyectándolo intradérmico 0,5 a 1 cc, repitiéndolo cada 20 min, si era necesario, le permitió en 82% de los casos identificar el ganglio centinela, demostrando una alta concordancia (96%) entre la evaluación patológica con el corte congelado y la preparación definitiva. Esto le condujo a decidir a qué pacientes se les debía realizar linfadenectomías y a cuales no. No reportó complicaciones asociadas al uso del colorante. Morton advirtió sobre la necesidad de una curva de aprendizaje de aproximadamente 60 casos, estableciendo una efectividad en localizar el ganglio centinela de 96% contra 61% comparando con cirujanos experimentados versus no experimentados.

El primero en realizar la modificación de la técnica de Morton para localizar el ganglio centinela en el cáncer de mama fue Giuliano (1994) [16]. Los planteamientos

disponibles para ese momento acerca de limitar la radicalidad en los procedimientos de disección axilar, resultaban inadecuados para establecer el estadio y el pronóstico de la enfermedad. Autores como: Ball (1982) [17] planteó que la disección axilar completa sí disminuye la recidiva local en la axila y que el muestreo a ciegas y las disecciones parciales, no ofrecían la posibilidad de predecir con veracidad el estado de los ganglios axilares restantes. Fisher (1981) [18] demostró que la evaluación clínica de la axila no era suficiente para predecir la presencia de los ganglios metastáticos. En concordancia con esto Kjaergaard y col (1995) [19], demostraron que la recaída axilar en el cáncer de mama, en pacientes con lesiones primarias de bajo riesgo disminuyó en la medida que aumentó el número de ganglios axilares resecados. Por lo tanto, Giuliano estaba ofreciendo a través de la incorporación del ganglio centinela, la posibilidad de superar las limitaciones existentes y con el estudio de un solo ganglio conocer con seguridad el estado de los restantes.

La técnica presentada por Giuliano (1994) [16] consistió en la utilización de azul vital (Lymphazurin, Hirsh Industries, Inc., Richmond, VA) inyectado de 3cc a 5cc dentro de la masa tumoral y en el parénquima circundante, comenzando la disección axilar 5 minutos posterior a la inyección. Después de la excisión del ganglio centinela, se completó la disección axilar en todos los casos. El ganglio centinela fue detectado en 65,5% de los casos, porcentaje que aumentó con la curva de aprendizaje, ya que la identificación del ganglio centinela en los últimos 87 pacientes fue del 100%. Los resultados fueron contundentes. La agudeza en predecir el estado de los ganglios axilares examinando el ganglio centinela fue del 95,6%. Presentando sólo 4,3% de falsos negativos. Esto abrió el camino a la investigación clínica en esta técnica.

Giuliano (1995) [20] comenzó a realizar la biopsia peroperatoria del ganglio centinela con corte congelado. En los cortes teñidos con hematoxilina y eosina que no revelaban metástasis, se realizaba de 6 a 8 secciones del ganglio examinando con inmunohistoquímica, buscando metástasis ocultas. Una porción del ganglio era también procesada para análisis de múltiples marcadores de reacción de cadena de polimerasatranscriptasa reversa (RT-PCR), técnica que permite identificar metástasis ganglionares ocultas, no detectables por inmunohistoquímica. Todo ello representa un beneficio incalculable para el paciente, ya que no sólo logra predecir el estado del

resto de la axila, sino permite mejorar sustancialmente el diagnóstico de axilas positivas, con el solo análisis exhaustivo del ganglio centinela.

Actualmente se han introducido al manejo de este problema, importantes métodos auxiliares que aumenten la efectividad en la localización del ganglio centinela. El uso de radiofármacos en la identificación intraoperatoria del ganglio centinela, sumado al uso del colorante, con sus múltiples variantes ha mostrado excelentes resultados. En algunos estudios como el de Miner (1998) [21] se ha probado la inyección del radiofármaco guiada por ultrasonido al perímetro de la lesión. Utilizando 1,0 mCi de sulfuro coloidal no filtrado marcado con tecnecio 99m, los resultados fueron: en el 98% de los casos permitió identificar el ganglio centinela. Sólo 17% de los pacientes presentaron metástasis axilares, con un valor predictivo para el procedimiento de 98%.

El grupo de Veronesi de Milán, en el trabajo publicado por Paganelli y colaboradores (1998) [22], mostraron las ventajas de la utilización del radiomarcador y del contador manual de los rayos gamma, para detectar el ganglio centinela y su valor predictivo sobre la disección axilar. En sus resultados obtuvieron: la identificación del ganglio centinela en el 97,6% de los casos, el valor predictivo fue del 97,1%. En el 37,7% de los casos el único ganglio positivo fue el centinela. Demostraron, además, que la administración subdérmica y la administración de microcoloides de mayor tamaño era el procedimiento más adecuado.

En la actualidad la técnica del ganglio centinela se ha difundido por el mundo entero, múltiples publicaciones periódicas discuten exhaustivamente acerca de las virtudes y limitaciones del procedimiento, concluyendo la mayoría sobre la necesidad de desarrollar la técnica por los excelentes beneficios que aporta al paciente y además, en profundizar estudios prospectivos que ofrezcan resultados confiables en el seguimiento a largo plazo.

#### **1.2.1.4 LINFADENECTOMÍA AXILAR**

La linfadenectomía axilar es el procedimiento quirúrgico utilizado para extirpar el tejido linfo-graso de la axila. La “toilette” de los ganglios linfáticos locorregionales, no

modifica el pronóstico de la enfermedad; pero es fundamental para la estadificación, valoración pronóstica y establecimiento de la estrategia terapéutica adyuvante. Además evita la extensión local de la enfermedad y en muchas ocasiones la radioterapia axilar postoperatoria.

La linfadenectomía axilar tiene cierta morbilidad asociada como linfedema, parestesias nerviosas, motilidad dificultosa.



Figura.3 Linfedema.

La afectación axilar es considerada el parámetro de peor pronóstico del cáncer de mama. Los ganglios de la axila se dividen en los tres niveles de Berg (I, II, III). La referencia anatómica es el pectoral menor; por debajo del borde inferior del pectoral menor se considera nivel I, posterior al pectoral menor nivel II y por encima y más próximos a la entrada en el tórax de la vena axilar nivel III.

Cuando la linfadenectomía acompaña a las técnicas conservadoras, debe realizarse una incisión cutánea separada, excepto en los casos de tumores localizados en la cola de la mama en los que puede plantearse una única incisión. Esta es curvilínea a unos 2-3 cm de la fosa axilar o paralela al músculo pectoral mayor. La enferma es colocada en decúbito supino, con la extremidad superior homolateral en abducción y el hombro ligeramente elevado. No debe hacerse una excesiva tracción o hiperextensión para evitar lesiones del plexo braquial. Se realizan dos colgajos cutáneos con la piel y unos 5 mm de tejido celular subcutáneo para mantener una

buena vascularización. A continuación buscamos la porción superior y externa del pectoral mayor para localizar la vena axilar. Es preciso ligar y seccionar ramas venosas tributarias de la axilar. Se disecciona el tejido linfograsso hasta el 5º espacio intercostal y lateralmente hasta el borde del dorsal ancho. Son identificados el nervio torácico largo (nervio serrato) y el tóraco dorsal (nervio del dorsal ancho). Se eleva el músculo pectoral menor para practicar la disección del nivel ganglionar II y III (si es preciso). La hemostasia será exquisita. Se lava la cavidad con agua bidestilada y se coloca un drenaje cerrado, suturando por último la piel.

Para aceptar que se ha realizado una linfadenectomía axilar correcta es preciso, al menos, 10 ganglios linfáticos. Algunos autores defienden que la linfadenectomía del nivel III se debe efectuar en los casos de afectación macroscópica de los ganglios. La disección de la axila debe respetar las ramas nerviosas de los músculos pectorales, serrato y dorsal ancho. Los drenajes están conectados a un reservorio cerrado y son retirados cuando el débito es inferior a 50ml/día.

No es necesaria la linfadenectomía en el carcinoma ductal in situ asociado o no a enfermedad de Paget y tampoco en las pacientes no subsidiarias de tratamiento adyuvante, por encontrarse contraindicado éste o en un estado avanzado de la enfermedad.

Después de muchos años de controversias y numerosos ensayos clínicos se acepta que la conservación de la mama es el abordaje ideal para tumores pequeños. Actualmente el área de discusión se centra en la necesidad de disección axilar completa.

Los defensores de la realización de un vaciamiento axilar completo resaltan su importante valor pronóstico, su indicación obligada tras la administración de un tratamiento adyuvante y su importante papel en completar el tratamiento locorregional de la enfermedad. Sus detractores destacan que estos beneficios serían a costa de asumir un mayor riesgo quirúrgico y una mayor estancia hospitalaria para el correcto control de los drenajes. Incrementa la morbilidad a corto y a largo plazo afectando a la calidad de vida. Se produce una pérdida del tejido inmunocompetente de la axila. Y algunos autores incluso llegan a afirmar que las variaciones en el tratamiento locorregional no afectan a la supervivencia global.

La “INFORMACIÓN PRONÓSTICA” supuesta de la linfadenectomía axilar se discute por:

- a) El pronóstico pobre no depende genéticamente del estado axilar.  
Microarrays; 60% con ganglios negativos ----- mal pronóstico  
40% con ganglios positivos----- buen pronóstico
- b) El cambio en el estado de los linfáticos axilares, tras quimioterapia neoadyuvante, no mejora la supervivencia.
- c) Los efectos beneficiosos de la quimioterapia adyuvante son similares en pacientes con ganglios positivos y negativos.

El “RECUESTO AXILAR” como factor pronóstico se discute por:

- a) El tamaño tumoral podría identificar aquellas pacientes con un riesgo elevado de afectación extensa axilar (> 4 ganglios positivos), en las cuales estaría indicado el uso de RTP axilar. La linfadenectomía axilar completa estaría justificada sólo en estas pacientes en caso de ganglio centinela positivo.
- b) El número de ganglios positivos depende del tiempo de evolución del tumor.
- c) La localización tumoral afecta el número de ganglios afectados pero no la supervivencia.

El “CONTROL LOCAL” supuesto de la linfadenectomía axilar se discute por:

- a) Las metástasis axilares tienen pocas posibilidades de “metastatizar”, luego dejar ganglios positivos en axila no empeoran el pronóstico.
- b) El riesgo de recidiva local y a distancia; se basa en el tamaño tumoral y en factores que reflejan la agresividad tumoral; grado histológico, receptores estrogénicos, HER2/neu, etc.
- c) La supervivencia no se incrementa con la extirpación del nivel III axilar en relación a la extirpación de niveles I y II.

### **1.2.1.5 PAPEL DE LA MAMARIA INTERNA EN LA CIRUGÍA DEL GANGLIO CENTINELA**

El manejo correcto respecto a la mamaria interna ha estado y está en continuo entredicho.

En los casos de no migración del trazador a la axila, y sólo hacia la mamaria interna, se puede realizar la inyección con colorante, recomendando seguir la misma metodología de la inyección del isótopo; también es posible la realización de reinyección de trazador isotópico o el seguimiento clínico y con técnicas de imagen.

Las implicaciones en el manejo de estos pacientes, que se verán más adelante, excluyen de lo anterior a los ganglios biopsiados de la cadena mamaria interna y, por tanto, la biopsia intraoperatoria del ganglio de la mamaria interna no es necesaria porque no entraña ningún gesto quirúrgico adicional.

Ante la afectación de ganglio centinela (GC) de la mamaria interna y no afectación de GC axilar, se recomienda tratamiento adyuvante de la cadena mamaria interna (radioterapia), sin completar la linfadenectomía axilar. Ante la afectación del GC de la mamaria interna (en estudio diferido), sin haber drenaje axilar, se recomienda la posibilidad de seguimiento clínico y con técnicas de imagen, sin cirugía axilar [18] [19][55],[56],[57],[58],[59],[60],[61],[62],[63],[64],[65],[66],[67],[68],[69].

Veronesi et al, publicaron un larga serie de pacientes con un seguimiento de 30 años, en el que concluían que la disección de la mamaria interna no influía en la supervivencia posterior de las pacientes [72].

Este mismo grupo en 2008, publicaron una amplia serie de pacientes estratificadas en función de la estadificación axilar y de la mamaria interna. Como conclusión general dedujeron que las pacientes con afectación de los ganglios de la cadena de la mamaria interna, independiente del estadio axilar tenían una supervivencia general y libre de enfermedad menor que aquellas que no tenían afectación.

En el análisis estadístico obtuvo los siguientes datos en relación a supervivencia; el grupo de mejor pronóstico eran aquellas mujeres sin ningún tipo de afectación ganglionar, ni axilar ni de la mama interna, el siguiente eran aquellas con afectación de la cadena de la mama interna pero con axila clínica y patológica negativa, seguida por las que tenían afectación exclusivamente axilar y terminamos por las de peor evolución que eran las que presentaban afectación de ambas localizaciones. [72]

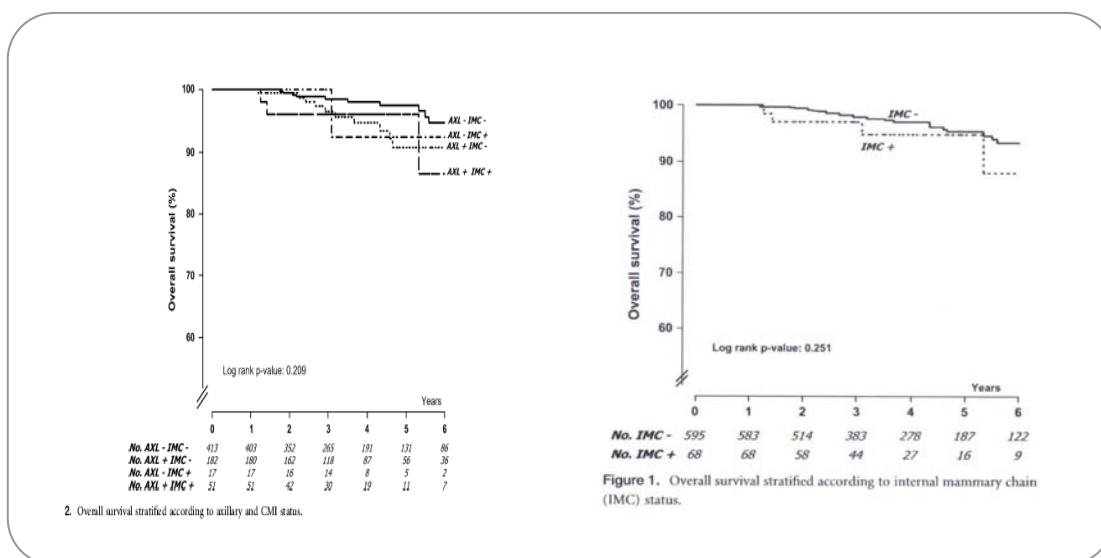


Figura 4 y 5. Supervivencia en función de existencia de metástasi en la cadena mamaria interna.

*Veronesi u et al. The value of radiotherapy on metastatic internal mammary nodes in breast cancer. Results on a large series. Ann Oncol 2008; 19 (9): 1553-60.[72].*

Las guías prácticas de la NCCN publicadas en el 2008 en lo referente al manejo clínico y terapéutico de la mama interna recomiendan; “cuando existe afectación de la cadena mamaria interna, bien clínica ó patológicamente, se debería realizar radiación de dicha zona, para completar el tratamiento oncológico”. [73].

La frecuencia de las metástasis mamarias internas está en relación con la localización del tumor primario y con las metástasis axilares.

En función de estos dos parámetros podemos establecer unos porcentajes para valorar la probabilidad de afectación de la mama interna.



Los tumores localizados en los cuadrantes externos de la mama por lo general tienen menor afectación de la mamaria interna. Si éstos no presentan afectación axilar la probabilidad de invasión de la mamaria interna es un 4%, incrementándose a un 25 % si presentaba una axila positiva.

De forma general podemos decir que los tumores localizados en los cuadrantes internos de la mama tienen una mayor probabilidad de afectación de la mamaria interna. Esta probabilidad sería de un 13% en los casos de una axila negativa y ascendería a casi un 50% en aquellos casos que presentase afectación axilar.

Todos estos porcentajes también varían en una dirección ó en otra en función del tamaño tumoral, guardando una relación directamente proporcional, es decir, a mayor tamaño mayor probabilidad de afectación de la mamaria interna. [75],[74].

Otras consideraciones:

- ⇒ Las metástasis en la m. interna tienen una mayor influencia en la supervivencia comparable con la metástasis de los ganglios axilares. La completa disección como parte de la mastectomía radical no aumenta la SG o la SLE.
- ⇒ En el subgrupo de las pacientes con tumores pequeños (T1) sin metástasis en el vaciamiento axilar, la metástasis en la MI cambiaría la clasificación de un estadio I a un III B. [47].

#### **1.2.1.6 ESTUDIO PREVIO A LA REALIZACIÓN DEL GANGLIO CENTINELA**

Recientemente en el 2006 el grupo holandés de Van Rijk estableció la necesidad de realizar una ecografía de la región axilar previa a la realización de una biopsia selectiva del ganglio centinela con punción citológica de todos los hallazgos sospechosos que hubiera. Con este procedimiento se produjo una reducción del 8% de indicaciones de ganglios centinelas al resultar dichas punciones positivas para células metastásicas realizando un vaciamiento axilar completo directamente [48].



Figura 6. Visualización ecográfica.



Figura 7. Punción bajo control ecográfico.

### 1.2.2 TÉCNICA DEL GANGLIO CENTINELA [24]

La técnica de detección del ganglio centinela y posterior análisis del mismo permite obviar la necesidad de realizar una linfadenectomía electiva en diversas neoplasias, basándose en que el primer ganglio linfático de la zona de drenaje regional predice la presencia o ausencia de afectación tumoral de esa región.

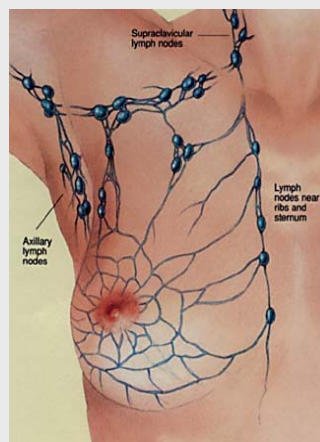


Fig. 8. Drenaje linfático mamario.

Por tanto, esta técnica , desarrollada por Morton y cols a partir de los trabajos realizados en cáncer de pene por Cabanas en la década de los 70, permite seleccionar, de forma mínimamente invasiva, a los pacientes con estadios precoces del tumor que presenten micrometástasis en el ganglio centinela, para ser sometidos posteriormente a una linfadenectomía regional. Esta técnica es aplicable en tumores de mama, cabeza y cuello, vulva, pene y melanoma, entre otros.

En los albores de su utilización, se emplearon colorantes vitales (Lymphazurin, Patent Blue V, azul de metileno) para la detección del ganglio centinela. No obstante, la localización quirúrgica del mismo, teñido de azul, precisa una gran experiencia y tiempo de quirófano, pues debe realizarse una disección cuidadosa siguiendo el canal linfático desde el punto de inyección hasta la región linfática de drenaje. Por otra parte, el drenaje puede dirigirse a más de una región linfática, por lo que puede infravalorarse la posible diseminación ganglionar del tumor.

Aunque la técnica de localización con azul vital tiene numerosos adeptos, este método presenta ciertas limitaciones. La utilización del colorante permite la visualización de ganglios, aunque asumiendo que se conoce previamente la región linfática de drenaje. De este modo, un ganglio linfático teñido puede no ser el único ganglio centinela. Este punto justifica la utilización de la linfogammagrafia antes del acto quirúrgico.

Una exploración gammagráfica adecuada precisa de una cuidada selección del trazador, una administración correcta del mismo y unas imágenes de calidad que permitan marcar la situación del ganglio centinela externamente en la piel.

Cada centro que quiera realizar el procedimiento deberá basarse esencialmente en su experiencia, seleccionando entre las posibles opciones la que les proporcione más seguridad o les resulte de más fácil acceso. Se ha de tener en cuenta, no obstante, que para implementar la detección del ganglio centinela es necesario un trabajo multidisciplinar, actuando de manera coordinada con oncólogos, cirujanos-ginecólogos, especialista en medicina nuclear, patólogos y radiólogos.

### 1.2.2.1 RADIOTRAZADORES

El agente ideal para realizar esta exploración debería presentar la máxima captación del trazador en el ganglio centinela, escasa retención en el lugar de la administración y mínima distribución a los ganglios linfáticos secundarios.

Existen básicamente tres radiofármacos usados ampliamente para la detección del ganglio centinela:

- a) Sulfuro coloidal de Antimonio/Renio. Tamaño de partícula  $< 50\text{nm}$ .
- b) Coloide de albúmina humana. Tamaño de partícula  $< 80\text{nm}$  (nanocoloide)
- c) Coloide de albúmina humana. Tamaño de partícula entre  $200\text{-}1000\text{ nm}$  (microcoloide).

Aunque el sulfuro coloidal marcado con  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  no cumple totalmente los criterios descritos anteriormente, es el trazador más utilizado en la mayoría de países. Las partículas de tamaño reducido pueden penetrar en las membranas de los capilares sanguíneos y, por tanto, ser captadas por los macrófagos del sistema reticuloendotelial, mientras que las de tamaño superior a  $500\text{ nm}$  son incapaces de migrar desde el lugar de la inyección impidiendo la visualización del drenaje linfático. Paganelli y col utilizaron tres tamaños diferentes de partículas coloidales ( $<50\text{nm}$ ,  $50\text{-}80\text{ nm}$  y  $200\text{-}1000\text{ nm}$ ) para la localización del ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama, obteniendo mejores resultados con las partículas de diámetro mayor. Por su parte, Glass y col compararon el sulfuro coloidal, la albúmina sérica humana y el coloide de albúmina marcados con  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ . Los resultados obtenidos mostraron que la albúmina sérica humana presentaba un lavado más rápido de los lugares de administración proporcionando una mejor definición de los canales linfáticos. Asimismo, la albúmina permitía una localización prequirúrgica e intraoperatoria más rápida. Sin embargo, la capacidad de retención en los ganglios linfáticos era reducida, añadiendo dificultad a la localización del ganglio centinela si ésta se realiza en un plazo superior a 2-4 horas. En la revisión realizada por Vázquez y Piera se aconseja utilizar en la detección del ganglio centinela partículas, ya sean de sulfuro coloidal o de albúmina coloidal, con tamaños próximos a los  $100\text{ nm}$ , en concordancia también con el resultado de un test a 136 médicos nucleares europeos.

El radiofármaco idóneo para la práctica de la gammagrafía del ganglio centinela es una cuestión que continúa controvertida.

Aquellos con tamaños pequeños de partículas suponen la visualización de demasiados ganglios, mientras que con tamaños grandes puede no observarse migración linfática del trazador.

En una revisión publicada por Moreno en 2004, estudian la tasa de identificación y de falsos negativos con el empleo de colorantes, de radiotrazadores ó con la utilización de ambos. Se consigue una identificación mayor con los radiotrazadores en comparación con el colorante (97% vs 93%), siendo sólo un 1% mayor utilizando la técnica combilanada (98%). La tasa de falsos negativos es similar independientemente del método empleado (colorante 3-7%, radiotrazador 4% , combianada 3%).

Cuando analizamos las complicaciones de ambas técnicas obeitivamos, la reacción alérgica expresada en su mayor grado con un shock anafiláctico, cuando se utiliza el colorante y la exposición a radiación, aunque mínima, cuando se utiliza el radiotrazador.

Siendo ambas posibilidades anecdóticas.

Moreno et al.Rev Oncol 2004; 6: 122-129

#### **1.2.2.2 TÉCNICA DE INYECCIÓN**

El radioisótopo se puede inyectar de tres formas diferentes:

- a) Intratumoral
- b) Peritumoral
- c) Subdérmica-periareolar

La técnica de inyección del radiofármaco en la mayoría de los casos fue periareolar-subdérmica .Hay numerosos estudios comparativos: Klimberg VS (1999), Jaskzebski

(2002), Pelosi E (II-2004), Kesmodel SB (IX-2006). Donde la mayoría resume como en este último de Zager J.S. que el plexo subareolar no es un stop obligatorio y aconsejan la inyección peritumoral y subdérmica.

Existen tantas controversias como técnicas de inyección descritas. Sintetizando la bibliografía existente podemos concluir;

Las teorías que siguen los autores se dividen básicamente en el empleo de técnicas de inyección superficial ó profunda.

Distintos grupos defienden la inyección del radiocoloide subdérmico y creen que es superior a la inyección peritumoral. Encuentran tasas de identificación superiores en la inyección periareolar que en la peritumoral. [77], [78], [79].

La otra corriente prefieren la inyección profunda subdérmica-peritumoral. Ellos lo argumentan diciendo que buscan el drenaje del tumor no el de la mama. Y que cada tumor presenta un drenaje distinto, ni siendo el plexo periareolar un stop obligatorio. [79], [80], [81], [82].

### **CUTÁNEAS:**

- ✓ Baja incidencia drenaje no-axilar (< 5%).
- ✓ Drenaje axilar superficial.
- ✓ **ESTADIFICACIÓN AXILAR**

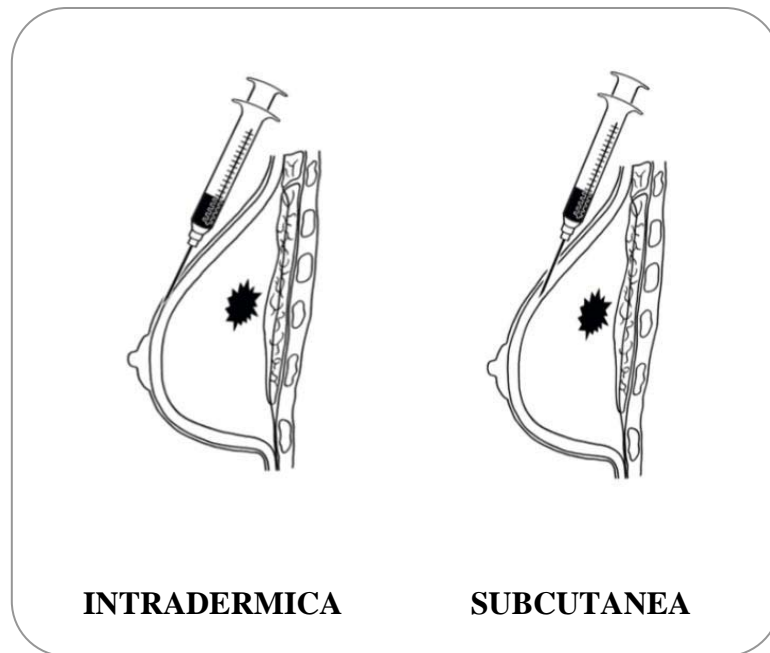


Figura 9. Técnicas de inyección cutáneas.

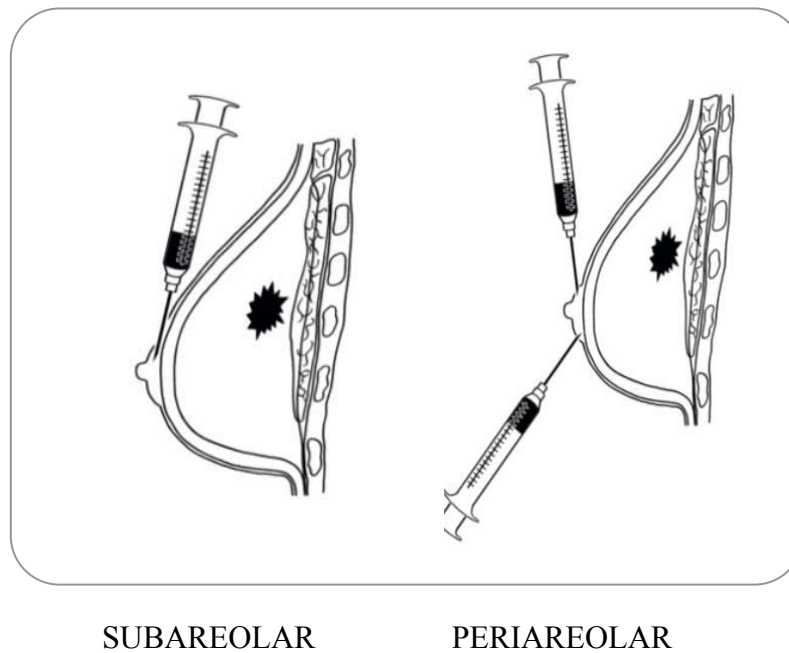


Figura 10. Técnicas de inyección cutáneas.

- **TUMORAL:**

- ✓ Alta incidencia drenaje no-axilar (20- 30%).
- ✓ Drenaje axilar y no axilar / superficial y profundo.
- ✓ **ESTADIFICACIÓN AXILAR Y NO AXILAR**

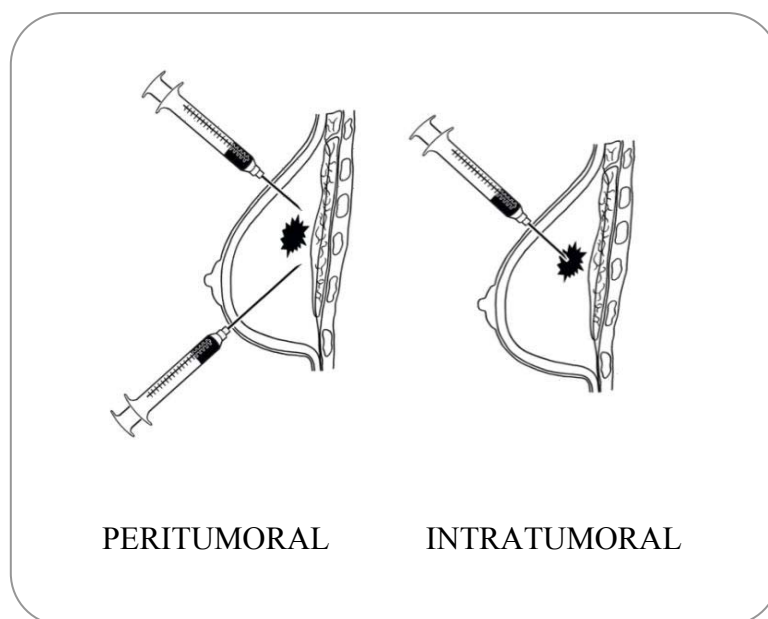


Figura 11. Técnicas de inyección tumorales.

La inyección subdérmica está relacionada con una más precoz visualización del ganglio centinela, no observándose claras diferencias con la peritumoral en cuanto a la habilidad de detección sin embargo el índice de detección de mamas internas es sustancialmente menor.

En el volumen inyectado existe un compromiso entre la cantidad de partículas que sean capaces de drenar a la axila, presión intersticial que puede ocluir los vasos linfáticos y superficie del área de inyección.

Existe una gran variabilidad (0,1-16ml) en cuanto a su empleo. Como factores a tener en cuenta está el volumen de la mama y la vía de administración. En Europa casi todos los grupos utilizan menos de 3ml.

En cuanto a la dosis de radiotrazador también existe mucha variabilidad entre los centros (7,4 MB q-370MBq). Hay que tener en cuenta la vía de administración así como el protocolo empleado en cada centro, es decir, si la inyección se realiza el mismo día o el día anterior a la intervención.



El tamaño de partículas idóneo tampoco está estandarizado. En función del tamaño que emplees tienes unos beneficios u otros.

Cuando las partículas son de menos de 5nm se produce penetración capilar y transporte sanguíneo. Si son mayores, entre 5-100nm se visualizan los canales con una retención en el ganglio centinela adecuada, aunque se obtienen un mayor número de ganglios secundarios con la consiguiente sobreestimación del número total de ganglios centinelas. Sin embargo, si elevamos el tamaño a 100-400nm la migración se ve disminuida con un menor número de ganglio centinelas con lo que infraestimamos su identificación.

### **1.2.2.3 SONDAS DE DETECCIÓN**

Existen numerosos equipos en el mercado. Todos ellos se componen de dos elementos: la sonda detectora y el analizador. Las sondas detectoras pueden ser de dos tipos; de centelleo (con un cristal de yoduro sódico acoplado a un tubo fotomultiplicador) o semiconductoras de telurio de cadmio.

La elección de la sonda gammadetectora tiene que basarse tanto en aspectos técnicos como ergonómicos y de coste.

Los modelos equipados con sonda semiconductor de CdTe son de menor tamaño, lo que permite un mejor acceso a espacios reducidos.

Las sondas de centelleo tienen una mayor sensibilidad que las anteriores.

### **1.2.2.4 DETECCIÓN QUIRÚRGICA DEL GANGLIO CENTINELA**

Previamente a la incisión, se utiliza la sonda para localizar el área con la mayor actividad que no sea la zona de inyección. Esto ocurrirá en la gran mayoría de los casos (aproximadamente entre el 85- 90%), debido a que el ganglio centinela retiene la mayor cantidad del trazador dentro del área linfática de drenaje. No obstante, hasta en un 10-15% de los casos puede no ser el ganglio que presente la mayor actividad.

Una vez realizada la incisión quirúrgica se rastrea cuidadosamente por el área en cuestión, dirigiendo al cirujano con la sonda hacia el lugar de significativo máximo conteo. La actividad observada en el lugar del ganglio centinela se compara con la actividad de la zona circundante.

La biopsia en nuestro medio se ha realizado siempre bajo anestesia general y asociado a una cirugía en la mama. En los últimos años diversos grupos están trabajando en la biopsia de forma ambulatoria con anestesia local con o sin sedación añadida, siempre en casos muy seleccionados y con el fin de practicar finalmente una cirugía en la mama con la información de la axila, esto te permite abreviar tiempos quirúrgicos y evitar los clásicos problemas del análisis intraoperatorio del ganglio como son; el método de congelación vs impronta citológica, el tamaño de las metástasis (macro vs micrometástasis) y el tiempo quirúrgico prolongado. Hasta hora los datos publicados comparándolos con la biopsia clásica realizada en quirófano hablaban de una identificación intraoperatoria, un número de ganglios centinelas, tasa de falsos negativos y porcentaje de positividad similar al practicado con anestesia. Otros grupos van más allá y refieren que no hay tampoco un riesgo aumentado de recidivas axilares. Todos ellos coinciden en que las pacientes tienen que estar muy seleccionadas y que no en todas ellas estaría indicada esta técnica. [83], [84], [85], [86].

La serie más grande publicada es la del grupo de Milán con más de 1000 casos. La media de ganglios encontrados fue de 1.0 siendo el 58,4% de ellos negativos. El tiempo medio de la intervención fue de 20 minutos. Las ventajas que ellos encontraron fue; que acorta el tiempo quirúrgico, al evitar el estudio intraoperatorio del ganglio, facilita la planificación de la cirugía y facilita el manejo de procesos con anestesia general, aumenta la calidad de vida de la paciente y del consentimiento informado no es tan incierto.

Sería útil en centros con poca accesibilidad al diagnóstico intraoperatorio y también útil con el empleo de la quimioterapia neo-adyuvante.

Las desventajas que encontraron fueron; fibrosis cicatricial posterior que dificulta la identificación de estructuras anatómicas, la necesidad de un cirujano experto rápido y preciso, que precise poco uso del bisturí eléctrico y que tenga cuidado en las lesiones del cuadrante supero-externo con el resultado estético posterior.

Posteriormente a la resección del ganglio centinela se realiza un rastreo del lecho quirúrgico con el fin de determinar la existencia de actividad residual que pudiese coincidir con otro ganglio centinela.

Aunque no existe un criterio estandarizado, se considera que el gc debe presentar un índice de actividad in vivo superior a 3:1 y ex vivo superior a 10:1 con respecto al fondo.

Un aspecto controvertido es si la cirugía debe realizarse el mismo día o el posterior a la linfogammagrafía. De forma óptima como muestran en una reciente publicación Essner y cols , parece que la técnica en un solo día muestra mejores resultados.

Consideramos que cada centro debe plantearse esta decisión basándose en la disponibilidad de los profesionales y recursos estructurales (quirófanos, sondas, gammacámaras, etc).

#### **1.2.2.5 LINFOGAMMAGRAFÍA PREQUIRÚRGICA**

##### ***¿Debe realizarse la linfogammagrafía prequirúrgica?***

La linfogammagrafía prequirúrgica debe realizarse y así lo refieren diferentes autores. Los principales defensores del empleo de la linfogammagrafía preoperatorio viene liderado por del Dr Paganelli y la Dra Cicco del grupo de Milán. [84], [85].

Es imprescindible la realización preoperatoria de una linfogammagrafía en el periodo postinyección del trazador isotópico, con la finalidad de confirmar la migración y evidenciar drenajes extraaxilares. Se debe realizar lo más cerca posible al momento de

la intervención. En caso de no migración y de no visualizar el drenaje, se recomienda la reinyección del trazador, el mismo día, con cualquiera de las técnicas citadas a tal efecto.

Uno de los primeros estudios que la analizó fue el “TRIAL ALMANAC”. La identificación en quirófano fue de un 98%, si la linfogammagrafía había sido positiva anteriormente. La tasa de falsos negativos fue del 7%. Con lo que se objetivó que la identificación fue superior si la linfogammagrafía había sido positiva (98% vs 90%). El grupo concluyó que su realización la consideran IMPRESCINDIBLE porque delimita las regiones de drenaje, localiza con exactitud el ganglio centinela y los drenajes extraaxilares [92].

#### **1.2.2.6 IMÁGENES DE LA LINFOGAMMAGRAFÍA**

*¿Cómo deben adquirirse las imágenes de la linfogammagrafía? [95].*

Las imágenes deben ser siempre adquiridas en, como mínimo, dos proyecciones. Una proyección anterior y una lateral identifican la localización del ganglio centinela en el espacio, permitiéndonos además (la lateral) observar ganglios enmascarados tras la zona de inyección. Las imágenes oblicuas son muy interesantes para identificar el ganglio centinela en situaciones equívocas, permitiéndonos además el marcaje de la proyección sobre la piel. Este procedimiento de marca cutánea facilita el abordaje quirúrgico en la sala de operaciones

El papel de la gammacámara portátil durante la biopsia del ganglio centinela en el quirófano se está impulsando en los últimos años. Como ventajas en su empleo tenemos la posibilidad de tener la imagen en tiempo real, su utilidad en la identificación de ganglios de la mamaria interna, la comprobación en la resección del ganglio centinela y del tumor en casos de lesiones no palpables (SNOLL), su utilidad en ganglios centinelas próximos a la zona de inyección. Se describe un beneficio clínico respecto a la sonda del 5%.

El problema sería de la necesidad de un mayor tiempo quirúrgico, el transporte más pesado y un mayor volumen que la sonda.

- **Ventajas:**

- ✓ Imagen en tiempo real
- ✓ Utilidad en mamaria interna
- ✓ Comprobación resección GC y tumor
- ✓ Util en GC próximos a zona de inyección
- ✓ Beneficio clínico con respecto a sonda (5%)

- **Inconvenientes**

- ✓ Mayor volumen que sonda
- ✓ Transporte más pesado
- ✓ Mayor tiempo quirúrgico

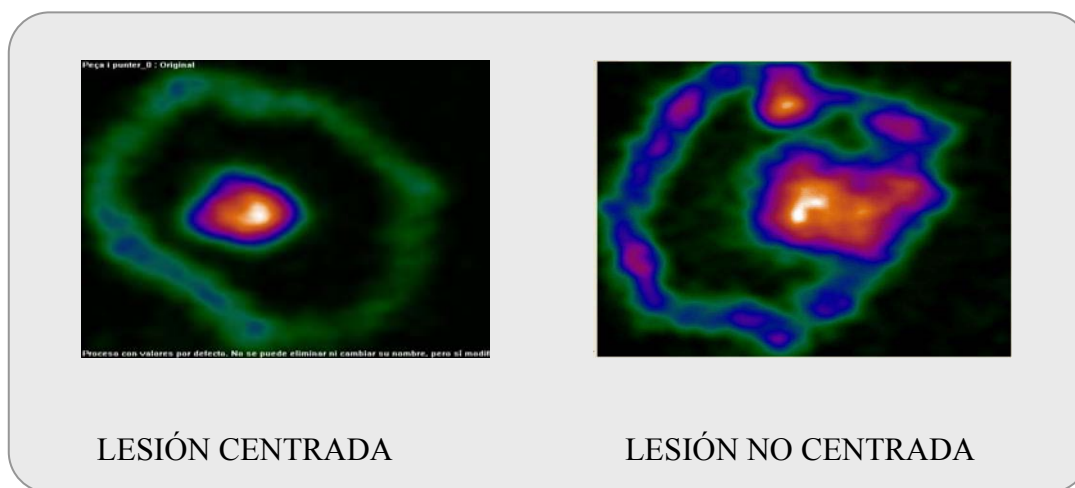


Figura 12. Linfogramagrafia.

Aunque no es imprescindible para la realización de la técnica, es muy recomendable la asistencia en el quirófano de un médico nuclear con experiencia, y a ser posible, específicamente aquel que se haya encargado de la inyección del radiotrazador y la obtención de las imágenes gammagráficas. [18] y [19].

### **1.2.3 ANÁLISIS DEL GANGLIO CENTINELA. ANATOMÍA-PATOLÓGICA**

El estudio histológico del ganglio centinela es uno de los pilares fundamentales de todo el proceso debido a que su resultado determinará el posterior tratamiento de la paciente.

Una de las ventajas de la identificación del ganglio centinela es que ofrece al patólogo de uno a tres ganglios para estudiar, lo cual permite una evaluación más exhaustiva de estas estructuras mediante un mayor número de cortes y otras técnicas especiales.

Existen diversas técnicas para el estudio anatomopatológico del ganglio centinela. Expongo a continuación someramente, las características de las más habituales y sus ventajas e inconvenientes.

- I. HISTOPATOLOGIA CLÁSICA; es una técnica diferida en la que se realizan cortes seriados de 4 micrómetros de diversos bloques representativos del ganglio centinela tiñéndolos con hematoxilina-eosina. Tiene una baja sensibilidad en micrometástasis.

H & E (hematoxilina & eosina) + Citoqueratinas (IHQ con Ac a citoqueratinas) o PCR

- II. INMUNOHISTOQUIMICA (IHQ) DIFERIDA; detección de afectación ganglionar mediante el anticuerpo marcado CAM 5.2. Tiene una buena relación coste-efectividad e incrementa en una media de 15-20% la detección de micrometástasis.

La IHQ puede detectar grupos de células neoplásicas o células aisladas (secundarios a la manipulación quirúrgica); < 0, 2 mm. No existe evidencia de que sean predictores de una evolución adversa. No debe indicarse QTP / HT basándose sólo en la IHQ. [96], [97], [98].

- III. TÉCNICAS DE CONGELACIÓN PEROPERATORIA; es la técnica que más rápido puede darnos el diagnóstico de afectación del ganglio centinela, lo que permite la decisión de practicar o no la linfadenectomía completa durante el acto

operatorio. El VPN es del 95%. Cuando se analiza el tejido pueden producirse pérdidas del mismo, por lo que disminuye la sensibilidad de detección de metástasis.

IV. ANÁLISIS MOLECULAR; hasta ahora hemos hablado de métodos de estudio morfológicos. La técnica de detección de citoqueratinas o tirosinasa expresadas por el tumor nos permite el análisis de afectaciones titulares mínimas. Se consigue amplificar la presencia del ARNm mediante técnicas de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR). Es un método muy sensible y de alto VPN. No obstante, en neoplasias de mama, su sensibilidad es tan alta que mínimas contaminaciones por citoqueratinas procedentes de la piel, son capaces de producir resultados falsos positivos. Es necesaria una gran meticulosidad en la exéresis del ganglio centinela para obviar todo contacto del mismo o del material empleado con la piel. Es una técnica relativamente cara. [99], [100].

El único estudio que nos permite el análisis peroperatorio es la congelación, aunque su eficacia puede ponerse en duda. El resto de técnicas nos obligan a tomar la decisión terapéutica de la exéresis completa de la región ganglionar de modo diferido.

La elección de la metodología más adecuada para el análisis del ganglio centinela depende no sólo de la experiencia del patólogo, sino de la disponibilidad de las diferentes técnicas en el centro donde se realiza. En nuestra opinión, la técnica más fiable es la inmunohistoquímica. No obstante, con un correcto entrenamiento y la posibilidad económica de realizarlo se tendría que optar por el análisis molecular.

The European guidelines para el asesoramiento del ganglio centinela exige como mínimo la identificación de todas las metástasis  $> 2\text{mm}$  y óptimamente la detección de micrometástasis  $< 2\text{mm}$ . [101].

Andrew Huvos es el primer autor al que se le atribuye establecer el “cut-off” de las micrometástasis en  $< 2\text{mm}$  y macrometástasis en  $> 2\text{mm}$  [102].

Entre los aspectos relacionados con el procesamiento y análisis de la pieza quirúrgica destacamos;

Es aconsejable el análisis intraoperatorio de el/los ganglios identificados como centinelas con la intención de aumentar la eficiencia de la técnica, realizando la linfadenectomía axilar en caso de ganglio axilar afecto y evitando, de esta forma, reintervenciones.

Las implicaciones en el manejo de estos pacientes, que se verán más adelante, excluyen de lo anterior a los ganglios biopsiados de la cadena mamaria interna y, por tanto, la biopsia intraoperatoria del ganglio de la mamaria interna no es necesaria porque no entraña ningún gesto quirúrgico adicional.

Las técnicas más aconsejables para analizar de forma intraoperatoria el o los GC son mediante cortes por congelación, citología por raspado o impronta citológica. La inmunohistoquímica (IHQ) intraoperatoria es una técnica óptima pero no accesible o disponible en todos los Centros.

El procesamiento intraoperatorio de la muestra implica realizar secciones a distintos niveles que permitan detectar metástasis de más de 2 mm.

En el análisis definitivo, postoperatorio, de las muestras se debe completar el estudio del GC mediante secciones, al menos cada 200 micras, realizando inmunohistoquímica si la técnica de hematoxilina-eosina (H&E) es negativa para detectar enfermedad.

Se define como ganglio positivo o afectado aquel que presenta células de características histopatológicas o inmunohistoquímicas de malignidad, matizando como:

- Metástasis: tamaño de más de 2 mm.
- Micrometástasis: tamaño de entre 0,2 a 2 mm.
- Células tumorales aisladas: tamaño de 0,2 mm o menos. [18] y [19].

Muy recientemente, se ha empezado a implementar un método estandarizado para la detección de metástasis en el ganglio linfático del cáncer de mama (One Step Acid Nucleic Amplification, OSNA) que tiene las siguientes características:



- Alta sensibilidad y especificidad diagnósticas
- Alta reproductibilidad
- Rapidez (uso intraoperatorio)
- Alta grado de automatización
- Eficiencia coste/efectividad (evita reintervenciones)
- Confortable para la pacientes (evita reintervenciones)

El método OSNA se basa en una RT-LAMP (Loop Mediated Isothermal Amplification) y consiste en una transcripción reversa de mRNA de Citoqueratina 19 (CK 19) con amplificación de cADN evitando los pasos de extracción y purificación de ácidos nucleicos. La reacción se desarrolla a temperatura isotérmica (65°) y el tiempo de amplificación es de 16 minutos por muestra. El escaso tiempo requerido para el procedimiento, que oscila alrededor de 30 minutos, permite realizar un diagnóstico intraoperatorio de hasta cuatro ganglios en paralelo, evitando la morbilidad y los costes de una segunda intervención.

Por otra parte, el OSNA permite el estudio del ganglio linfático en su totalidad, evitando el “desperdicio” de tejido inherente incluso al procedimiento histológico más exhaustivo.

Otra de sus ventajas es la de tener un alto grado de automatización lo que facilita su implementación aún en Servicios con escasos recursos humanos.

Probablemente, sin embargo, la gran ventaja del procedimiento OSNA consistirá en conseguir la imprescindible estandarización de resultados altamente sensibles y específicos a fin de poder comparar grupos pronósticos realmente semejantes que no dependan del procedimiento de estudio ni del patólogo que lo interprete.

### **1.2.3.1 SIGNIFICADO DE LAS MICROMETÁSTASIS Y DE LAS CÉLULAS TUMORALES AISLADAS (ITCs):**

Con la aparición de la biopsia del ganglio centinela, que permite obtener secciones de tejido a intervalos de 1 a 2 mm han surgido dos conceptos nuevos; las micrometástasis y las células tumorales aisladas. [96], [97] y [98].

Las micrometástasis se definen por tener un tamaño comprendido entre 0,2 y 2 mm. Éstas podrían tener un impacto negativo en la supervivencia total y libre de enfermedad. [99] y [100].

Las células tumorales aisladas (ITCs) pN0 (i+) también llamadas submicrometástasis se definen por tener un tamaño menor de 0,2 mm en la mayor dimensión. Para su estudio se emplean técnicas de inmunohistoquímica y métodos moleculares como la PCR.

El ganglio centinela podría clarificar el “papel pronóstico” de las micrometástasis y de las ITCs. En un estudio reciente (G. Serni Octubre 2005, The Breast) [101] se evidencia que no muestran actividad metastásica ni penetración vascular o linfática (ej. Proliferación o reacción del estroma). Llegando a la conclusión de que las micrometástasis y las ITCs en el ganglio centinela podrían ser resultado del transporte pasivo de células tumorales (PAG, masaje, manipulación quirúrgica, etc).

¿Linfadenectomía axilar si micrometástasis o ITCs en el ganglio centinela?. Las publicaciones describen un riesgo de afectación en no centinelas del 0- 24 %. Algunos autores han estratificado el riesgo en dos grupos; GC con ITCs o micrometástasis menores de 1mm (16,2%) y micrometástasis mayores de 1 mm (30,2 – 50,3%).

Estudios actuales pendientes de resultados que intentarán aclarar su papel son:

- IBCSG trial 23-01; pacientes con micrometástasis o ITCs se randomizan a completar linfadenectomía o seguimiento. Se valora la supervivencia libre de enfermedad. (IEO, Milán).

- Houvenaeghel et al (J Clin Oncol, 2006); completan la linfadenectomía en caso de micrometastasis, excepto en T1a , T1b, ca tubulares , coloides y medulares T1.

Estudios más recientes les atribuyen peor pronóstico: Disminuye la Supervivencia Libre de enfermedad con igual Supervivencia Total.

En la última reunión celebrada en mayo 2009 de la American Society of Clinical Oncology (ASCO) se revisó el concepto de micrometástasis.

La presencia de micrometástasis en el ganglio centinela requiere un tratamiento adicional en el cáncer de mama. No se deben pasar por alto las micrometástasis.

Éste es el principal mensaje que se desprende de un estudio holandés, efectuado en mujeres con cáncer de mama en estadio precoz, presentado en la 45 reunión anual de la American Society of Clinical Oncology (ASCO). En uno de los grupos de mujeres estudiadas se detectaron micrometástasis (es decir enfermedad que mide 0,2-2,0 mm en ganglios linfáticos) mediante biopsia del ganglio linfático centinela (BGLC).

De acuerdo con los resultados del estudio, en estas mujeres se identificó una tasa significativamente mayor de recidiva en ganglios axilares si no recibieron tratamiento de seguimiento.

El tratamiento de seguimiento fue una disección completa de los ganglios linfáticos axilares o, menos a menudo, radioterapia axilar. Después de 5 años, hubo una tasa de recidiva axilar del 5% para mujeres con micrometástasis que sólo se sometieron a BGLC (n = 141) y ningún tratamiento de seguimiento, comparado con una tasa del 1% para aquéllas sometidas a disección completa o radioterapia de los ganglios linfáticos axilares (n = 887; cociente de riesgo, 4,39).

*American Society of Clinical Oncology (ASCO) 45th Annual Meeting: Abstract CRA506. Presented May 30, 2009.*

## **1.2.4 INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES DEL GANGLIO CENTINELA**

### **1.2.4.1 CRITERIOS DE INDICACIÓN**

- Aceptación de la paciente.
- Se recomienda en carcinomas infiltrantes de hasta 3 cm de diámetro máximo y es aceptable en pacientes T2 con axila negativa (clínica y ecográficamente  $\pm$  punción aspiración con aguja fina).
- En los casos de tumores MULTIFOCALES es posible realizar la BSGC y en los multicéntricos sería aceptable aunque con evidencia limitada. MULTICÉNTRICO: son precisos estudios con números elevados de pacientes, pero el ganglio centinela parece una buena alternativa en estos casos, empleando la inyección subareolar, en pacientes con axila clínicamente negativa. (Lancet 2001) [121]. Aunque en la actualidad hay numerosa bibliografía que confirma que la multifocalidad / multicentricidad no es una contraindicación para la realización de un ganglio centinela.

El grupo de Milán liderado por Gentilini publicó una serie de tumores multicéntricos, concluyendo que no existían diferencias significativas ni en la tasa de identificación ni en la de falsos negativos. [122].

- En los casos de CARCINOMA DUCTAL IN SITU (CDIS) EXTENSO (mayores de 4 cm de diámetro) y de alto grado y/o con comedonecrosis y/o en los que vayan a tratarse con mastectomía. Palpable y/o extenso con sospecha de microinvasión. El carcinoma ductal in situ con microinvasión (CDISM) es un subtipo del CDIS (una o más áreas de focal invasión de 1mm o menos de diámetro). La presencia de microinvasión puede producir metástasis axilares. Las series publicadas demuestran la baja prevalencia de metástasis en el CDIS puro, por lo que esta técnica debería ser

evitada en estas pacientes, sólo en pacientes que requieren una mastectomía por CDIS extenso. [124], [125], [126], [127], [128], [129], [130], [131]y [132].

- En el carcinoma de mama en el varón se podrá aplicar siguiendo las mismas indicaciones que en la mujer [148] y [149].
- La realización de una BIOPSIA ESCISIONAL PREVIA no contraindica la realización de la BSGC siempre que no aparezcan criterios de exclusión y se realice antes de un mes. No produce disrupción de linfáticos como se creía en un principio. Tanto el antecedente de cirugía previa en la mama ó en la axila, es decir, biopsia selectiva de ganglio centinela hecha anteriormente no contraindica la realización de una nueva BSGC [133], [134], [135], [136], [137], [138], [139], [140], [141], [142] y [143].
- Cáncer de mama tras quimioterapia neoadyuvante.
- EDAD; la biopsia selectiva del ganglio centinela se ve afectada por la edad de las pacientes, demostrándose una mayor dificultad a medida que avanza la edad de las mismas, de todas formas, no debe representar una contraindicación para su realización [144].

#### **1.2.4.2 CONTRAINDICACIONES RELATIVAS**

- CÁNCER DE MAMA EN EMBARAZO Y LACTANCIA; no existe evidencia para recomendar la BSGC en mujeres embarazadas. A pesar de la alta tasa de afectación axilar durante el embarazo, la mitad de las pacientes presentan axila negativa por lo que la técnica estaría justificada. La écnica del ganglio centinela se considera segura durante el embarazo y la lactancia, dado las bajas dosis empleadas para este procedimiento, no significando un incremento del riesgo de muerte prenatal fetal, malformación o alteración del desarrollo (J Obstet Gynaecol 2002, European Journal of Surgical Oncology 2005) [145] [146] y [147].
- En los casos de cirugía mamaria plástica de aumento o reducción previa no existe evidencia para recomendar la BSGC.

- En pacientes con cirugía conservadora con BSGC previa por carcinoma no hay evidencia para recomendar una nueva BSGC.
- MASTECTOMÍAS PROFILÁCTICAS; el cáncer oculto ha sido encontrado en un 0,1% de casos de mastectomías profilácticas, sin embargo no hay datos suficientes que apoyen la realización del ganglio centinela para el diagnóstico cuando el cáncer no ha sido establecido. [105], [18] y [19].

### **1.2.4.3 CONTRAINDICACIONES “CLÁSICAS”**

The National Comprehensive Cancer Network 2001 Guidelines

“contraindicaba” la biopsia selectiva del ganglio centinela si:

- Axila clínicamente positiva
- Tumor mamario mayor de 5 cm
- Tumor multicéntrico
- Cirugía mamaria previa (procedimientos axilares previos como la mamoplastia de aumento a través de una incisión axilar, mamoplastia de reducción o cirugías recientes como la biopsia previa excisional para confirmar el diagnóstico de carcinoma por la menor rentabilidad en la detección del ganglio centinela, o cavidades residuales mayores de 6 cm)
- Quimioterapia y/o hormonoterapias previas
- Cáncer de mama en embarazo y lactancia
- Cáncer de mama en el varón.
- Cáncer localmente avanzado (sólo ensayos clínicos). Carcinoma inflamatorio

#### **1.2.4.4 CONTRAINDICACIONES “ABSOLUTAS”**

- La contraindicación absoluta por excelencia hoy en día es la axila clínicamente positiva. Los ganglios axilares clínicamente palpables podrían bloquear el trazador ocasionando un resultado falso negativo.

Debe realizarse la verificación preoperatoria de afectación ganglionar mediante pruebas de imagen (ecografía) y, al menos, citología compatible con metástasis de carcinoma de las adenopatías sospechosas.

- La existencia de cirugía y/o radioterapia axilar previa.
- Carcinoma inflamatorio  
[18] y [19].

#### **1.2.4.5 BIOPSIA SELECTIVA DE GANGLIO CENTINELA Y NEOADYUVANCIA**

La administración de quimioterapia neoadyuvante por carcinoma localmente avanzado, salvo el carcinoma inflamatorio (falsos negativos del 15%), ya no constituye una contraindicación absoluta, aunque deben realizarse más estudios. Actualmente existen estudios publicados con el empleo del Pet para la estadificación axilar y en caso de negativización axilar aplicar la biopsia del GC con una gran especificidad y baja sensibilidad [105].

Hay multitud de estudios publicados en los últimos años sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela junto con el empleo de quimioterapia neoadyuvante. Kinoshita en la reunión de San Antonio 2004 expuso un metaanálisis incluyendo 11 estudios sobre dicho tema. El porcentaje de éxitos iba desde un 85% hasta un 93% el grupo de Tafta. La tasa de falsos negativos osciló entre 0-20%. [110].

Otro autor importante que se interesó por este tema fue Mamounas que publicó en el 2005, los resultados de Protocolo B-27 tras el empleo de quimioterapia

neoadyuvante, desbancando la tradicional idea de que la tasa de detección era inferior y superior la de falsos negativos. [111].

Recientemente publicado en febrero de 2009 en el Journal of Clinical Oncology se confirmaba la posibilidad de realizar la biopsia selectiva del ganglio centinela tras la administración de quimioterapia neoadyuvante, resaltando que la detección y la tasa de falsos negativos no varía en relación a los resultados obtenidos de los carcinomas precozmente diagnosticados. [112].

En cuanto al momento en el que debe realizarse la BSGC cuando se aplica quimioterapia tiene unas ventajas y unos inconvenientes en función de si se aplica antes ó después de la misma. [112], [113], [115] y [116].

Si la realizamos previa a la administración de quimioterapia obtenemos la estadificación original, no realizamos ninguna modificación anatómica y mejoramos la tasa de detección. Mientras que en este caso no sería necesaria para decidir la aplicación de quimioterapia y produciría un aumento en el número de linfadenectomías.

Si la realizamos posterior a la administración de quimioterapia obtenemos la misma sensibilidad, obtenemos la estadificación real y en los casos de respuesta al tratamiento los rescatamos de la linfadenectomía, pero tenemos una menor tasa de detección y una mayor tasa de falsos negativos.



<b>Circunstancia clínica</b>	<b>Recomendación</b>
Tumores T1 o T2	Aceptada
Tumores T3 o T4	No recomendada
Tumores multicéntricos	Aceptada
Cáncer de mama inflamatorio	No recomendada
Carcinoma ductal in situ tratado mediante cirugía conservadora	No recomendada, salvo tumores > 5 cm o con microinvasión comprobada o sospechada
Carcinoma ductal in situ tratado mediante mastectomía	Aceptada
Adenopatías axilares palpables	No recomendada
Pacientes ancianas	Aceptada
Obesidad	Aceptada
Cáncer de mama del varón	Aceptada
Embarazo	No recomendada *
Evaluación de adenopatías en cadena mamaria interna	Aceptada
Biopsia previa (diagnóstica o excisional)	Aceptada
Cirugía axilar previa	No recomendada
Cirugía mamaria previa no oncológica (reconstrucción mamaria, reducción o aumento de volumen)	No recomendada
Tras tratamiento sistémico primario	No recomendada *
Previo a tratamiento sistémico primario	Aceptada

\* Se acepta que estas situaciones podrán ser valoradas según cada caso. [106]

Tabla 4. Recomendaciones de la Sociedad Americana de Oncología Médica para la realización de biopsia de ganglio centinela.

### 1.2.5 ¿CUÁNTOS GANGLIOS CENTINELAS DEBEN EXTIRPARSE?

En la literatura refieren que con la extirpación de 3 ganglios centinelas se consigue un porcentaje acumulado del 98 % de seguridad de que no hay un ganglio positivo en el resto de la axila. Con la extirpación de 4 ganglios los resultados fueron en todos los casos del 100% [150], [151] y [152].

### 1.2.6 CONDUCTA A SEGUIR EN CASO DE GC POSITIVO

La confirmación de metástasis en GC axilares implica la linfadenectomía reglada axilar, con la terapia adyuvante posterior (quimioterapia, radioterapia y/u hormonoterapia) que se indique en función de las características de tumor primario, el tipo de cirugía realizada (conservadora o radical) y el análisis definitivo del material de linfadenectomía.

La confirmación de micrometástasis en el/los ganglio(s) centinela(s) axilar(es) implica igualmente la linfadenectomía, salvo en aquellos casos que se considere que pueden ser incluidos en ensayos clínicos específicos para el estudio de esta circunstancia.

No existe evidencia suficiente para el tratamiento sistémico de las pacientes con micrometástasis (H&E o IHQ).

Ante la afectación de ganglio centinela (GC) de la mamaria interna y no afectación de GC axilar, se recomienda tratamiento adyuvante de la cadena mamaria interna (radioterapia), sin completar la linfadenectomía axilar. Ante la afectación del GC de la mamaria interna (en estudio diferido), sin haber drenaje axilar, se recomienda la posibilidad de seguimiento clínico y con técnicas de imagen, sin cirugía axilar.

La existencia de células tumorales aisladas no implica la realización de ningún gesto añadido.

En la actualidad la aplicación de técnicas de biología molecular (PCR – polymerase chain reaction -) debe realizarse sólo en el marco de la investigación [18] y [19].

Hay numerosa literatura que se plantea la necesidad de predecir las pacientes con ganglio centinela positivo que se beneficiarían de no completar el vaciamiento axilar, ya que el resto de los ganglios no se verían afectados. Se proponen como factor predictor parámetros epidemiológicos, como la edad, clínicos, como el tamaño tumoral en IHQ; como el ki-67 ó el Cerb-2 entre otros [153], [154], [155], [156], [157], [158], [159], [160] y [161].

Existen numerosos ensayos clínicos en marcha que estudian este tema. Entre los más importantes tenemos;

- NAABP 32 (Nacional Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project), liderado por el grupo de Krag, se inició en 1988, es de los más antiguos. A día de hoy tiene 4000 pacientes incluídas. En este caso si el ganglio centinela es positivo se randomizaba a completar el vaciamiento axilar o a no hacer más. Realizan el

análisis comparativo de la morbilidad y recaída axilar, así como la análisis de la supervivencia tanto global como libre de enfermedad.

- ACOSOG Z0011 (American Collage of Súrgenos-Oncology Group) liderado por Giuliano, iniciado en 1998. Con 1900 pacientes randomizadas a si el ganglio centinela resultaba positivo se realizaba ó vaciamiento axilar completo ó directamente a observación. Sus objetivos son supervivencia global, recurrencia axilar y morbilidad quirúrgica.
- ALMANAC (University of Walles Collage of Medicine) liderado por Clarke, iniciado en 2001. Con 1300 pacientes reclutadas. En este caso si el ganglio resultaba negativo no se hacía nada más, pero si era positivo se randomizaba a vaciamiento axilar completo ó a radioterapia axilar. Se analizaba la morbilidad axilar, costes económicos, calidad de vida y recurrencias axilares. [163], [164]y [165].
- AMAROS (EORT Breast Cancer Group). Con 3485 pacientes reclutadas. Si el ganglio centinela resultaba positivo se ó bien se completaba el vaciamiento axilar completo ó se aplicaba radioterapia axilar.

### **1.2.7 RECIDIVAS AXILARES TRAS BSGC**

La limitación para hablar de estos temas es el corto seguimiento en el tiempo y el escaso número de series. Por ahora la tasa de recidivas axilares es muy inferior a la esperada, es decir, si se asume una tasa de falsos negativos  $< 5\%$ , se creía que el número de recidivas iba a rondar esa cifra. Incluso se llega más lejos, se ha afirmado que la supervivencia es similar en relación a las recidivas entre aquellas pacientes con ganglios negativos y vaciamiento axilar completo y aquellas sometidas a biopsia selectiva de GC que resultó negativa. Pero hay que ser prudente y esperar resultados a más largo plazo.

El metaanálisis que más datos de pacientes incluye, es el publicado por Kanter et al, donde hay 29 series con un total de pacientes reclutadas de 10388. Sólo se objetivaron

41 recidivas axilares que representan un 0,39%. La media de seguimiento fue 50-79 meses. Y la tasa de falsos negativos se situaba en un 2,7%. [167].

Estudios individuales publicados sobre este tema de recaídas axilares tras la realización de la biopsia selectiva del ganglio centinela son escasos y con un seguimiento limitado, pero todos ellos se caracterizan por encontrar un número de recurrencia muy inferior al esperado. Entre ellos estacamos el que más realiza un seguimiento más largo que es el de Veronesi [168], [170] con un total de 46 meses, sin encontrar uno solo de estos eventos. Otros como el liderado por Guiuliano y el de Restsamer tampoco encontraron ninguna. El publicado por Naik [171] es el que más pacientes incluye, 2550, con un seguimiento de 31 meses encontraron 6 recidivas axilares.



### **1.2.8 PET EN GANGLIO CENTINELA**

Entre las nuevas perspectivas del ganglio centinela en el cáncer de mama tenemos que situar a la tomografía por emisión de positrones (PET) en una posición cada día más importante.

Entre las indicaciones actuales destaca en los casos que existan drenajes inusuales, como extraaxilares u otras regiones extramamarias, cuando haya dificultad para la interpretación de la linfogammagrafía planar por poca actividad, lesión próxima, profunda, etc o bien cuando no se visualice el ganglio centinela siempre que la carga asistencial lo permita [173], [174] y [175].

El grupo de Milán en el IEO realizó un estudio comparativo entre el PET y el GC. Concluyeron; sensibilidad 43,7% vs 96,6%, especificidad 97,1% vs 100%, VPN 67,1% vs 97,1% y VPP 92,7% vs 100%. Con lo cual para el estadiaje axilar la técnica de elección sería la biopsia selectiva del ganglio centinela. [176].

Simplificando mucho se podría decir que es una prueba con baja sensibilidad, es decir, con un bajo valor predictivo cuando resulta negativo , pero con un alto valor predictivo

positivo. Esta última característica nos permitiría realizar una linfadenectomía directamente sin estudio del ganglio centinela en los casos que resulta positivo.

Existen publicaciones sobre los beneficios documentados de la SPECT- CT sobre las imágenes planares. Mejorando la localización del ganglio centinela en aquellas pacientes con un índice de masa corporal elevado, así como en aquellos tumores localizados en el cuadrante supero-externo de la mama. Reduce el porcentaje de no visualizaciones del ganglio centinela, detectando con mayor facilidad en zonas extraaxilares así como interpectores [177], [178], [179] y [180].

### **1.2.9 ANÁLISIS DE LA ESTANCIA HOSPITALARIA Y COSTE**

En la literatura hay poco publicado en términos de coste-beneficio con la introducción de la biopsia del ganglio centinela.

El estudio más conocido es del grupo francés encabezado por Perrier. Elaboró en Lyon un estudio comparativo entre la biopsia del ganglio centinela y la linfadenectomía. Concluyó a grandes rasgos a favor del ganglio centinela; una menor morbilidad, una menor estancia hospitalaria y en general un menor coste que con la técnica quirúrgica tradicional. Encuentran en todos estos datos unas diferencias estadísticamente significativas [180].

Todos los procedimientos quirúrgicos están traducidos en una serie de códigos, denominados GRDs y a ellos va asociada una estancia media ligada a cada procedimiento. Grupos Relacionados por el Diagnóstico (GRD) constituyen un sistema de clasificación de pacientes que permite relacionar los distintos tipos de pacientes tratados en un hospital (es decir, su casuística), con el coste que representa su asistencia. En la actualidad se utilizan tres versiones principales de GRD.

GRD básicos los utiliza la Health Care Financing Administration (HCFA) de los Estados Unidos para el pago de la atención hospitalaria de los beneficiarios de Medicare.

Grupos Relacionados por el Diagnóstico-Refinados (GRDR) incorporan a los AP-GRD distintos grados de severidad, basándose en las complicaciones y comorbilidades. A continuación se revisará el desarrollo de los GRD hasta la versión de los AP-GRD.

Los GRDs nos proporcionan información sobre la casuística de los enfermos ingresados en nuestro servicio, relacionando tipo de paciente con consumo de recursos. Esta forma de clasificar a los pacientes facilita su tratamiento informático, obteniéndose indicadores que permiten la comparación con otros servicios similares.

Todos los estudios de coste hospitalario hacen referencia directa con los GRD.

Para poder realizar un estudio del coste económico tuvimos que requerir de la ayuda de “Gestión de Costes Clínicos”, donde muy amablemente nos aportaron la información que necesitábamos.

### **1.3 TÉCNICA DE ROLL**



#### **1.3.1 INTRODUCCIÓN**

##### **1.3.1.1 LESIÓN NO PALPABLE DE MAMA**

Hoy en día el hallazgo mamográfico de una lesión no palpable de mama cada día es más frecuente. Este fenómeno viene condicionado por la introducción de las campañas de detección temprana del cáncer de mama, el perfeccionamiento de las técnicas de diagnóstico por imagen, con la introducción de la mamografía digital, la ecografía con transductores de alta frecuencia y la resonancia nuclear magnética de mama junto a la mayor concienciaciones de las mujeres por toda la información difundida en los medios de comunicación.

En relación a unos estudios publicados en los Estados Unidos, la incidencia del carcinoma ductal in situ ha aumentado un 7,2% del 1980 al 2001. [181], [182] y [183].

Todo ello ha provocado el aumento en la incidencia de la detección de lesiones no palpables de mama con el incremento posterior de tumorectomías y biopsias diagnósticas que requieren una localización previa de la lesión.

Los factores que intervienen en la realización de dicha localización son variados; lesión de pequeño tamaño, mama de gran tamaño, mama de consistencia elevada, edad y la naturaleza de la lesión (nódulo vs microcalcificaciones).

Entre los hallazgos radiológicos tenemos distintos tipos de lesiones no palpables:

- Distorsión y opacidades del parénquima mamario. (mamografía: áreas densas de contorno irregular).

- Las microcalcificaciones aparentemente benignas tendrían un control periódico, PAAF o BAG, mientras que las sospechosas, tras PAAF o BAG, serían indicación de biopsia quirúrgica.
- Los nódulos aparentemente benignos (ganglios, lipomas, fibroadenomas): se controlaría mediante ecografía, PAAF o BAG, mientras que en los aparentemente malignos se realizará biopsia quirúrgica.

### **1.3.1.2 CONCEPTO: CIRUGÍA RADIOGUIADA**

La cirugía radioguiada es aquella en la que la localización de una estructura es guiada antes y durante el propio acto quirúrgico por radiación gamma procedente de esa estructura.

El objetivo es la utilización de técnicas quirúrgicas menos agresivas con eficacia terapéutica similar a las convencionales.

Como ventajas podemos mencionar la detección rápida y eficaz del tejido tumoral, la confirmación de la resección tumoral completa, la extirpación más circunscrita de la lesión y un mejor resultado estético.

### **1.3.1.3 ANTECEDENTES HISTÓRICOS**

En 1995 surgió el concepto de la biopsia selectiva del ganglio centenal liderado por el grupo de Milán. Este mismo grupo en 1997 describió una nueva técnica para la localización de lesiones no palpables de mama a la que denominaron ROLL. [185] y [186].

La serie más larga publicada por el grupo de Milán fue de 812 pacientes con exéresis completa de la lesión en el 99,5% de los casos. [187].



En poco tiempo, surge la necesidad de combinar el ROLL con la BSGC, surgiendo el nuevo concepto de Snoll. Múltiples protocolos aparecieron según los distintos centros. El de De Cicco et al el más difundido. [188]. Y unos años más tarde este mismo grupo liderado por el Dr Matia Intra y la Dra Monti publicaron unos resultados semejantes. [189] y [190].

**Tabla 1**  
DIFERENTES PROTOCOLOS DE BGC + ROLL.

Autor (Ref)	n	Hora de inyección	Lesión BGC	Trazador	Actividad (MBq)	Volumen (ml)	Identif GC	Márgenes insuficientes <sup>a</sup>
Feggi L <sup>14</sup>	73	16-24 h antes	Lesión BGC	<sup>99m</sup> Tc-nanocoli (inyección única, 50 % IT + 50 % PT)	110-150	0,3-0,4	97,3 %	5,5 % (< 3 mm)
Barros A <sup>15</sup>	38	24 h antes	Lesión BGC	<sup>99m</sup> Tc-dextrano (IT)	15	0,2 (+ 0,1)	97,3 %	0 % (< 1 cm)
Tanis PJ <sup>16</sup>	64	24 h antes	Lesión BGC	<sup>99m</sup> Tc-nanocoli (IT) + azul patente (IT)	100-159	0,2 1,4	93 %	13 %
Gray RJ <sup>13</sup>	43	5 días antes 2-18 h antes	Lesión BGC	Semilla marcada con <sup>125</sup> I (IT) <sup>99m</sup> Tc-sulfuro coloidal (PT) (en el cuadrante de la lesión)	11 17	— —	98,0 %	23 % (< 1 mm)
De Cicco C <sup>21</sup>	62	12-16 h antes	Lesión BGC	<sup>99m</sup> Tc-MAA (IT)	7-10	0,2 (+ 0,2)	80,6 %	5,3 % (< 1 mm)
	86		Lesión BGC	<sup>99m</sup> Tc-nanocoli (PT)	7-10	0,2	98,8 %	
	79		Lesión BGC	<sup>99m</sup> Tc-MAA (IT)	7-10	0,2 (+ 0,2)	88,6 %	
	79		Lesión BGC	<sup>99m</sup> Tc-nanocoli (SD)	7-10	0,2	88,6 %	
Patel A <sup>17</sup>	20	2-4 h antes	Lesión BGC	<sup>99m</sup> Tc-nanocoli (IT) Azul patente (PA)	90	0,2 (+ 0,2)	100 %	10 %
González PJ <sup>20</sup>	100	24 h antes	Lesión BGC	<sup>99m</sup> Tc-nanocoli (PT) (+ reinyección SD)	30-74	0,3-1	94 %	14,9 %
Cortés M <sup>18</sup>	31 (post QT)	24 h antes	Lesión BGC	<sup>99m</sup> Tc-MAA (IT) <sup>99m</sup> Tc-nanocoli (SD) en el cuadrante de la lesión	37 18-20	0,1-0,2 0,2	90,3 %	6,5 %
Fraile M <sup>19</sup>	65	3-22 h antes	Lesión BGC	<sup>99m</sup> Tc-albúmina microcoloidal (PT) (+ reinyección SD)	120	0,4	95,4 %	18,5 %

<sup>a</sup>No existe uniformidad entre lo que los autores consideran "margen suficiente" e incluso en algunos trabajos no lo definen. Algunos de ellos tampoco precisan si dichos casos requieren ampliación de márgenes intraoperatoria o una segunda intervención.

Tabla 5. Diferentes protocolos BGC+ROLL.

### 1.3.1.4 CIRUGÍA RADIOGUIADA EN EL CÁNCER DE MAMA

#### INDICACIONES

Las indicaciones de la cirugía radioguiada en el cáncer de mama vienen representadas por dos técnicas; la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) y la localización de lesiones no palpables (ROLL).

### 1.3.1.5 BIOPSIAS DE LESIONES NO PALPABLES DE MAMA PREVIO A LA INTRODUCCIÓN DE LA MEDICINA NUCLEAR:

Hasta hace unos años y aún presentes en muchos centros, antes de la aparición de las técnicas nombradas anteriormente se utilizaba la colocación de arpones metálicos, siendo ésta la técnica clásica. [191], [192], [192] y [194]. Una alternativa muy difundida, pero sólo válida para lesiones identificadas con ultrasonidos es el marcaje

cutáneo con ecografía intraoperatoria. [195], [196] y [197]. También se realizó, y en algunos centros aún se realiza, inoculación de partículas de carbono [198] e incluso se llegó a probar con Titanio. [199]. Cada una de ellas con unos inconvenientes distintos.

El empleo de los arpones metálicos puede causar sangrado e infección, desplazamiento del arpón, el lugar de la piel atravesado por la aguja de colocación no siempre coincide con la incisión cutánea ideal provocando incisiones extensas y poco estéticas, posibilidad de sección accidental del arpón con la consiguiente pérdida de la guía, y reacción a cuerpos extraños incluso provocación de pneumotórax [200], [201], [202] y [203].

El principal inconveniente de la inoculación de partículas de carbón es la posibilidad de dificultar el estudio histológico [198].

#### **1.3.1.6 INDICACIONES DE BIOPSIA DE LESIONES NO PALPABLES DE MAMA**

Las indicaciones de biopsia de lesiones no palpables de mama son variadas, entre las que tenemos:

- Lesiones no palpables sospechosas de malignidad (BI-RADS 4 y 5), sin diagnóstico AP previo y susceptibles de ser biopsiadas quirúrgicamente (alternativa a la BAG).
- Lesiones no palpables con BI-RADS < 4, que manifiesten deseo expreso de someterse a intervención quirúrgica.
- Lesiones no palpables con malignidad confirmada y que deben ser extirpadas.
- Lesiones malignas inicialmente palpables que tras tratamiento neoadyuvante (QT) desaparecen a la exploración física y son susceptibles de tratamiento conservador.
- Carcinoma ductal in situ susceptible de cirugía conservadora.

### 1.3.1.7 LIMITACIONES

La técnica de Roll también tiene sus limitaciones, que hay que conocer. Las lesiones multifocales y/o multicéntricas que afecten a más de un cuadrante es una de ellas junto con las microcalcificaciones dispersas y en los casos de gestantes ó lactantes. Siendo éstas dos últimas más discutidas.

### 1.3.1.8 BASES TEÓRICAS

La técnica de Roll consiste en la inyección intratumoral de un radiofármaco poco o nada difusible. Se pretende que la distancia del centro de la lesión a los márgenes de la pieza quirúrgica sea suficiente y regular con el objetivo final de obtener una resección radical con menores volúmenes de tejido resecado y mejor centralidad de la lesión en la pieza quirúrgica.

### 1.3.1.9 BAG CON MAMOTOMO

Una alternativa a la biopsia con arpón metálico sin tener que pasar por el quirófano es el empleo de una biopsia con aguja gruesa tipo Mamotomo. Cada vez está siendo más utilizado como alternativa a la biopsia con arpón. Únicamente contraindicada en pacientes con alteraciones de la coagulación. Se emplean para su realización agujas de: 14G, 11G y 8G.



Figura 12 y 13. Técnica de Mamotomo.

➤ ***NUESTRA EXPERIENCIA EN MAMOTOMO EN EL “HOSPITAL 12 DE OCTUBRE”:***

Desde que se inició la biopsia con mamotomo para lesiones no palpables de mama, la frecuencia ha ido aumentando progresivamente, evitando un ingreso hospitalario, una anestesia general y una disminución de costes.

Esta técnica se introdujo en 2006, ese año se realizaron 97 mamotomos, al año siguiente en 2007 el número ascendió a 127 y el año pasado 2008 a 116. Llevamos un total de 340 mamotomos.

Hoy en día sólo se realiza biopsia quirúrgica si por problemas técnicos ó localización de la lesión no nos permite una biopsia con mamotomo.

El estudio anatomo-patológico de dichas biopsias fue el siguiente:

- 102 carcinomas: con lo que teníamos un diagnóstico patológico previo para organizar la cirugía pasando una sola vez por quirófano.
- 11 CDIS: con este resultado hay que recurrir también a la biopsia quirúrgica para ver el estado de los márgenes y descartar que no haya componente infiltrante.
- 29 lesiones proloferativas con atipia: con este resultado es obligatorio relizar biopsia quirúrgica y completar estudio.
- 198 benignas: con lo cual el tratamiento estaba completo sin requerir pasar por un quirófano y una anestesia.

### 1.3.2 DESCRIPCIÓN DE LA TÉCNICA

La realización de la técnica es muy sencilla. Como primer paso es la localización radiológica prequirúrgica de la lesión. Una vez localizada se procede a la inyección del radiofármaco bajo guía ecográfica o estereotáxica. Estos dos primeros pasos se realizan en el Servicio de Radiología, a continuación se traslada a la paciente al Servicio de Medicina Nuclear para comprobación gammagráfica y marcaje cutáneo. Una vez marcado se dirigen al quirófano donde se realiza la cirugía radioguiada con comprobación de márgenes de resección (actividad residual en lecho, estudio radiológico y AP). La paciente tiene que visitar distintos servicios y ser vista por distintos especialistas, por lo que se precisa de un trabajo multidisciplinar.

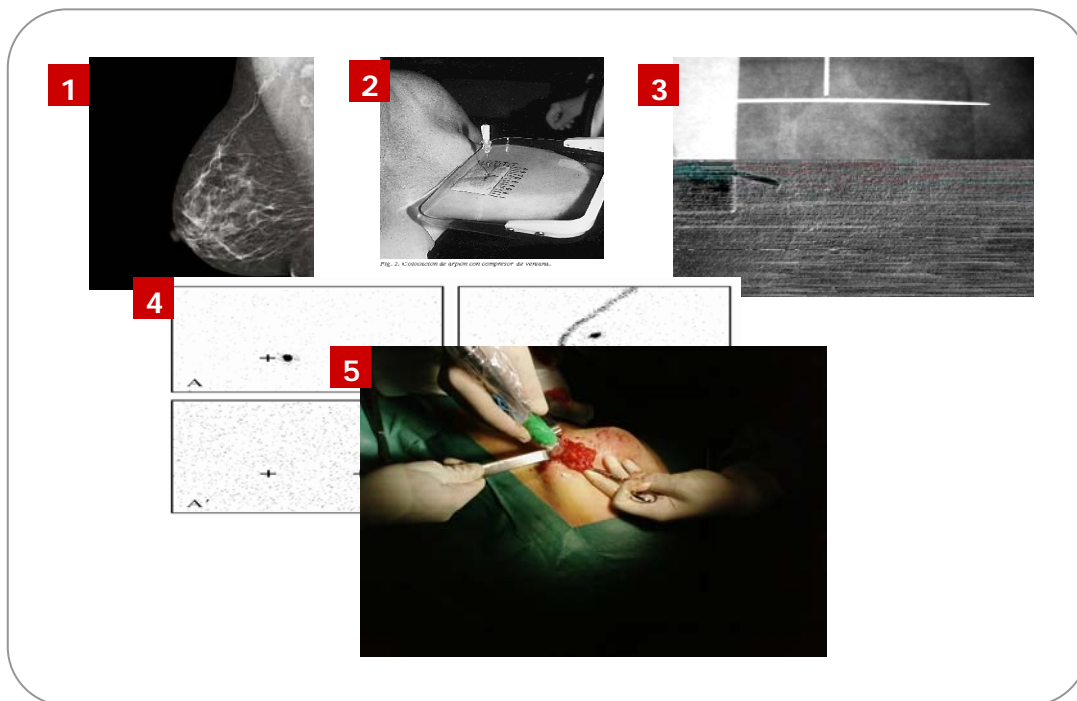


Figura 14. Descripción de la técnica.

#### PROCEDIMIENTO TÉCNICO DE LA CIRUGÍA RADIOGUIADA:

Una vez localizada la lesión el siguiente paso es la inyección radioguiada.

### 1.3.2.1 TÉCNICA DE INYECCIÓN

La inyección es radioguiada, preferiblemente mediante ecografía por la sencillez y la posibilidad de visualizar en tiempo real la distribución del radiofármaco en el interior de la lesión ó bien por esterotaxia que representa mayor dificultad técnica así como el empleo de radiación. Para ello se utiliza una aguja espinal de 0,7 x 9 mm (G-22) con un volumen: 0,1-0,2 ml + 0,2 ml de aire + 0,1-0,5 ml de suero fisiológico. A continuación ya tenemos la posibilidad de inyectar el contraste radiológico.

#### A. INYECCIÓN ÚNICA

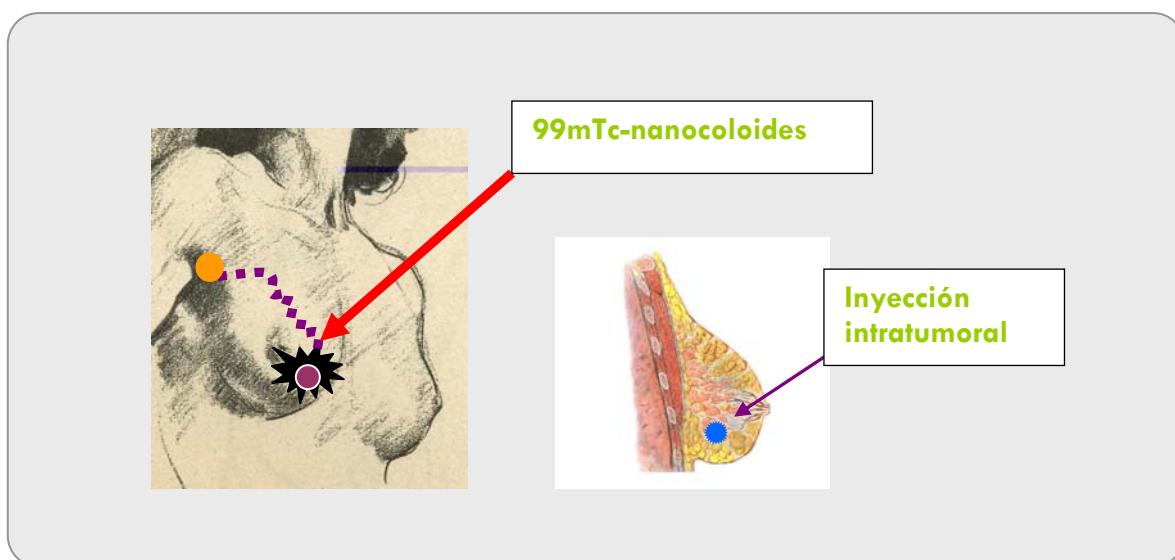


Figura 15. Inyección única.

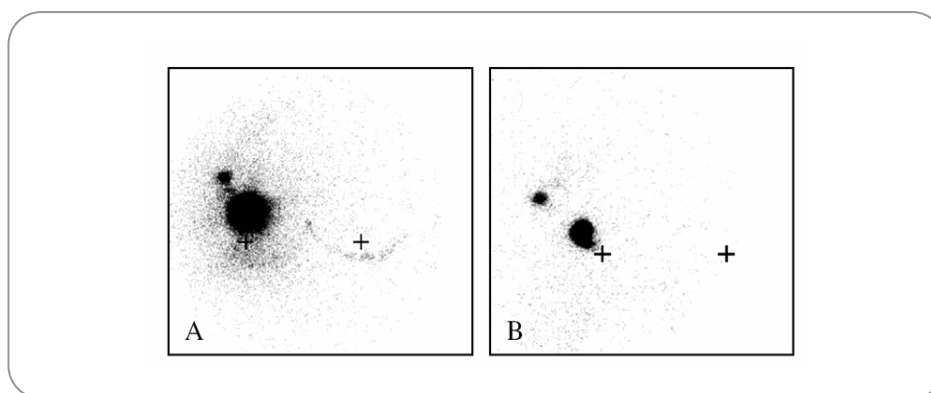


Figura 16. Estudio gammagráfico en proyección anterior tras inyección de 99mTc-nanocoloides intratumoral (A), y 24h después (previa a la cirugía) (B). [204].

## B. INYECCIÓN DOBLE

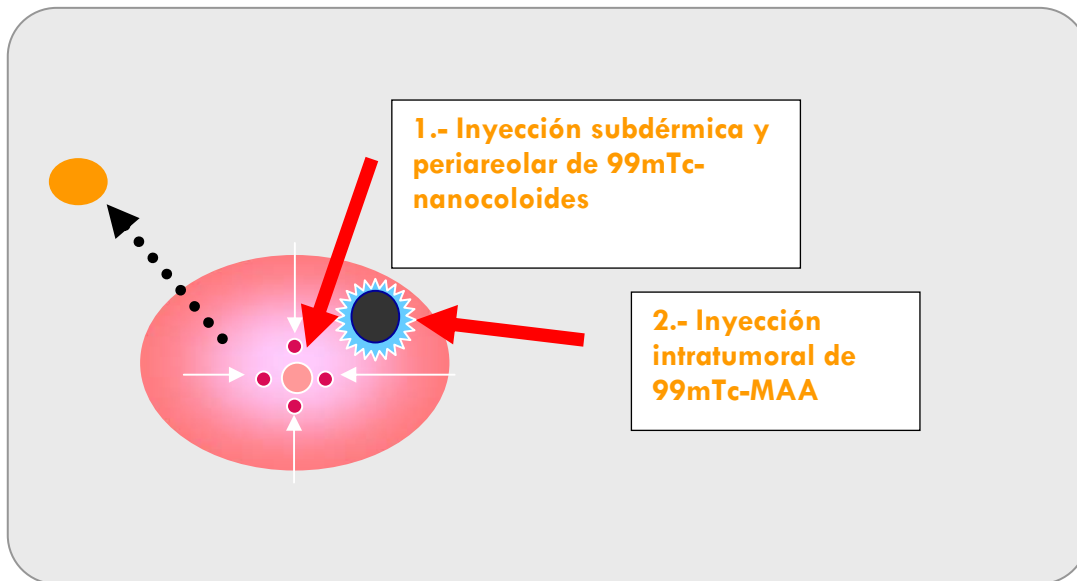


Figura 17. Inyección doble.

En la práctica diaria, actualmente se tiende a utilizar la técnica de la doble inyección por las siguientes razones: la actividad procedente de las inyecciones superficiales intra o subdérmicas no interfiere con el resto del procedimiento una vez realizada la incisión y liberada la piel, el porcentaje de identificación del GC es mayor que con la inyección peri o intratumoral y se consigue una mejor localización de la lesión tumoral ya que los macroagregados de albúmina no difunden.

### 1.3.2.2 ROLL + BSGC (SNOLL)

Una vez descrita la técnica de Roll en la práctica clínica se vió necesario la necesidad de combinar ambas técnicas cuando las lesiones ocultas son malignas o tienen alta sospecha de malignidad.

La BSGC suele realizarse antes de la tumorectomía con objeto de aprovechar el tiempo para diagnóstico intraoperatorio de Anatomía-Patológica del GC. Pero podría existir dificultad en lesiones de CSE, donde sería necesario realizar primero la tumorectomía para que no haya interferencias con la captación de la radiación gamma.

El método de elección sería la doble inyección; inyección subdérmica de nanocoloides para el ganglio centinela más inyección intratumoral de MAA-99mTc. [188].

### **1.3.2.3 RADIOFÁRMACOS**

El radiofármaco empleado en la mayoría de los centros es albúmina marcada con Tecnecio 99. El tamaño de la partícula depende del tipo de técnica empleada, sólo Roll o asociando biopsia del ganglio centinela.

Cuando realizamos la tumorectomía Roll de forma aislada utilizamos macroagregados de albúmina -99mTc que no difunden si se asocia a la biopsia selectiva del ganglio centinela según empleemos la inyección única ó doble se emplea un tipo u otro.

La actividad dependerá del tiempo transcurrido entre la inyección y la cirugía. Si se realiza el mismo día, se recomienda 12h como máximo, se emplea de 0,3-0,5 mCi en el caso de hacerla al día siguiente se inyecta 1mCi 24 h antes.

El momento de la inyección depende de la infraestructura del centro y del tipo de técnica que se elige. El Roll se puede llevar a cabo el mismo día o el anterior. Si realizamos Snoll, con inyección única se precisa 24 h antes y si es doble, el mismo día las dos técnicas, o bien el Roll 24h antes y el GC el mismo día.



ROLL	ROLL + BSGC
Semillas de titanio- <sup>125</sup> I Macroagregados de Albúmina- <sup>99m</sup> Tc	<u>INYECCION UNICA</u> (Nanocoloides, dextrano, sulfuro coloidal, albúmina microcoloidal)- <sup>99m</sup> Tc  <u>DOBLE INYECCION</u> (MAA- <sup>99m</sup> Tc y (Nanocoloides, dextrano, sulfuro coloidal, albúmina microcoloidal)- <sup>99m</sup> Tc

Figura 18. Radiofármacos.

#### 1.3.2.4 IMAGEN GAMMAGRÁFICA

Se obtienen imágenes planares, en proyección anterior (decúbito supino) y lateral (decúbito prono con la mama colgante). Se utiliza un marcador de <sup>57</sup>Co para marcar areolas mamarias en proyección anterior, y contorno de la mama en proyección lateral. Y se realiza la comprobación de la correcta colocación del radiofármaco.

Como criterios de calidad se considera la obtención de un foco de captación redondeado y bien delimitado. Debe descartarse; la dispersión del radiofármaco, inyección intraductal, reflujo a través del trayecto de la aguja y la contaminación de la piel.

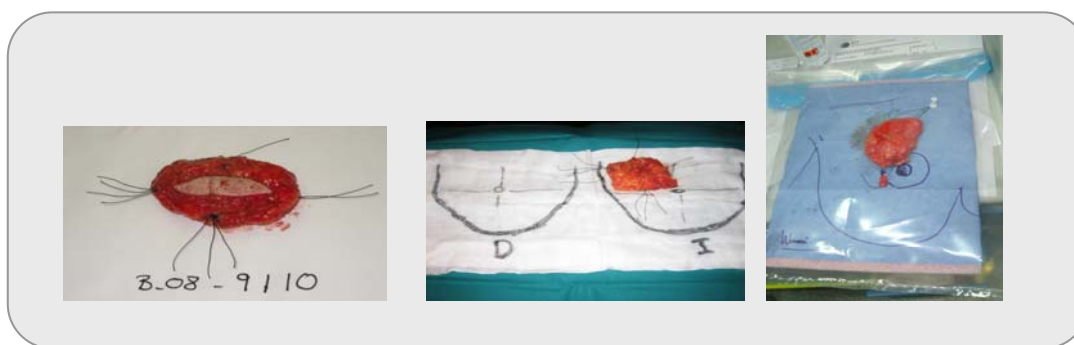
#### 1.3.2.5 EXTIRPACIÓN DE LA LESIÓN

Se procede a la localización del punto de máxima actividad sobre la piel intacta, siguiendo un abordaje quirúrgico según criterios de estética y proximidad a la lesión. Se inserta la sonda en la incisión en diversos ángulos para determinar localización exacta y extensión de la zona a resear. Valoramos los márgenes de resección en la

pieza quirúrgica según la actividad existente y sospecha macroscópica de afectación por parte del cirujano. Seguidamente se comprueba la ausencia de actividad en lecho quirúrgico. El control radiológico o ecográfico de la pieza quirúrgica y el análisis histológico casi siempre en diferido por tratarse de una lesión no palpable.

### 1.3.2.6 ORIENTACIÓN DE LA PIEZA

El cirujano debe orientarla para que el patólogo identifique cada margen y en caso de afectación hacer una ampliación selectiva del margen afectado.



Figuras 19, 20 y 21. Orientación de la pieza.

### 1.3.2.7 CONTROL RADIOLÓGICO

Siempre se debe hacer una mamografía de la pieza extirpada para comprobación de que la lesión está incluida en su totalidad.

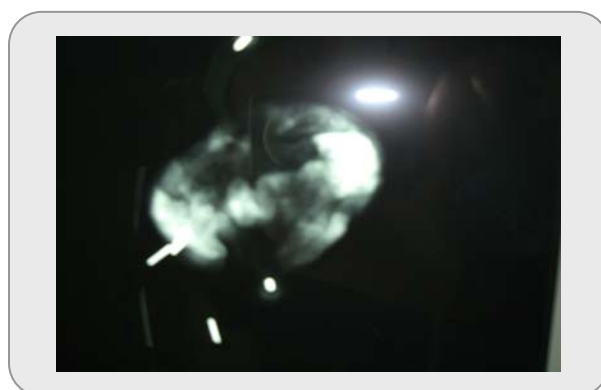


Figura 22. Control radiológico.

### 1.3.2.8 CRITERIOS PARA AMPLIACIÓN INTRAOPERATORIA DE MÁRGENES QUIRÚRGICOS

Los criterios de ampliación intraoperatoria reúnen unos factores multidisciplinares. Se deberá ampliar si; persiste actividad residual en lecho quirúrgico a criterio del médico nuclear, sospecha macroscópica de afectación a criterio del cirujano, lesión no contenida totalmente en la pieza a criterio del radiólogo y con un diagnóstico intraoperatorio de afectación de márgenes quirúrgicos a criterio del anatomopatólogo.

La técnica correctamente realizada es aquella que consigue una lesión centrada, márgenes suficientes y con una extirpación de la menor cantidad de tejido sano posible.

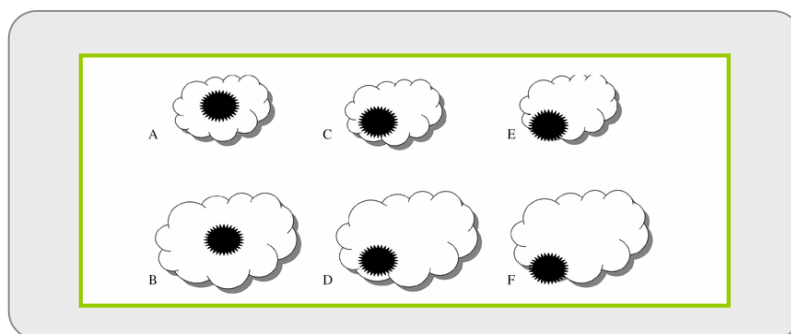
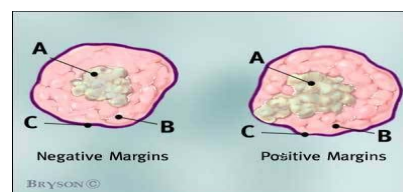


Figura 23. Márgenes quirúrgicos.

En este gráfico se representan varias posibilidades, siendo la A la correcta.



### 1.3.2.9 MÁRGENES QUIRÚRGICOS

Los márgenes quirúrgicos, considerados libres, es un tema de continua controversia.

Según lo escrito en la literatura tenemos; FISHER en el estudio NSABP-B-17 considera casos con afectación de bordes, aquellos en los que se demostró tumor, siendo suficiente 1mm de tejido sano para considerar como margen libre. VERONESI Y SOLIN defienden los 2mm y RYOO aumenta hasta los 5mm. Por el contrario para

otros autores estos márgenes son insuficientes. SILVERSTEIN refiere que si se utiliza 1 mm como criterio de margen libre, quedará lesión residual en el 43% de los casos. La Conferencia de Consenso-99 sobre el CDIS (PHILADELPHIA 1999) preconiza un margen de 10mm.

El análisis anatómo-patológico definitivo determina el éxito o el fracaso del procedimiento. Considerando un margen positivo o afectado: presencia de células tumorales en el mismo borde de resección. Precisa ampliación. Margen libre cuando no existen células tumorales en el borde y un margen suficiente: ?. Hace años 1cm, actualmente 1mm ?.

#### **1.3.2.10 PROTOCOLO DE CANCER DE MAMA**

**(Edición nº 2. Grupo de Trabajo de Patología mamaria. Comisión de Tumores. H. Universitario 12 de Octubre). [205].**

En el protocolo de cáncer de mama elaborado por los miembros pertenecientes a la comisión de tumores del Hospital Universitario 12 de Octubre se consideran las indicaciones para la ampliación quirúrgica. Dentro de las mismas podemos diferenciarlas entre absolutas, relativas y dudosas.

Un margen de resección ampliamente invadido por el tumor es la única indicación absoluta.

Es relativo cuando existen microcalcificaciones residuales en la mamografía postquirúrgica en el lugar de la tumorectomía, márgenes de extensión microscópicamente afectados (en función de la extensión de la afectación), áreas extensas de CDIS en la pieza y márgenes indeterminados.

Siendo dudoso la afectación microscópica focal de un margen de resección y la presencia de carcinoma extenso y cercano al margen, sin invadirlo.

### **1.3.3 COMPARACIÓN ROLL-ARPÓN**

La técnica de Roll se empezó a desarrollar ante la existencia de desventajas notables con la técnica empleada hasta el momento, es decir, la colocación de arpones metálicos. Como inconveniente más frecuente podíamos observar; su colocación es técnicamente difícil, particularmente en mamas densas. Puede desplazarse, fragmentarse e incluso desprenderse del punto de inserción. En estos casos, su reposición a menudo es dificultosa. La excisión quirúrgica con márgenes libres, técnicamente difícil.

Los pacientes experimentan la técnica como dolorosa y molesta y existe un riesgo, aunque pequeño, de neumotórax. [200], [201], [202] y [203].

Mientras, a medida que se incorporaba la técnica de Roll se vió que presentaba alguna ventaja respecto al arpón. Otorgaba libertad para realizar la incisión por el lugar más conveniente según criterios estéticos y de proximidad. No se puede perder la referencia (arpón: corte accidental de guía metálica o desplazamiento de la misma). La sonda permite la reorientación constante y tenía la posibilidad de inyección 24h antes de la cirugía, incluso de forma ambulatoria.

#### **1.3.3.1 ESTUDIOS COMPARATIVOS (ARPÓN vs ROLL)**

En la literatura existen numerosos estudios comparativos entre las técnicas de Roll y el arpón clásico. En cuanto a los resultados hallados existen diversidad de opiniones. El grupo de Milán encabezado por Luini [185] y [187] con un n=60 encontró diferencias a favor del Roll en cuanto a un menor tamaño de la pieza quirúrgica y en conseguir que la lesión esté más concéntrica en la pieza. Sin embargo Fraile et al, [206] con un tamaño muestral de 233 pacientes, el mayor publicado hasta ahora, no encuentra diferencias, en cuanto a la afectación de márgenes quirúrgicos ni en cuanto al tamaño de las piezas de resección si defiende una menor dificultad en la técnica quirúrgica a favor del Roll. Mientras que Rampaul et al [207] y [208] no encuentran diferencias en la duración del acto quirúrgico, ni en el peso de la pieza, ni afectación de márgenes ni

de resecciones intraoperatorias si describe diferencias significativas en cuanto a la facilidad para el isótopo ( $p < 0,001$ ), a la menor dificultad quirúrgica ( $p < 0,001$ ) y a la menor percepción dolorosa por parte de la paciente ( $p = 0,012$ ).

Otros grupos importantes como el de Rönka [209] con 215 pacientes describe una menor afectación de márgenes ( $p = 0,003$ ) con un menor peso y longitud de la pieza ( $p < 0,001$ ). La menor afectación de márgenes quirúrgicos también está descrita por Nadeen y Zgajnar. [210]. Otro variable a estudio que se describe es el resultado estético que Nadeen et al defienden de la técnica de Roll 74% vs 55%. [210].

**Tabla 2**  
**ESTUDIOS COMPARATIVOS ARPÓN FRENTE A ROLL**

<i>Autor</i>	<i>n</i>	<i>Sin diferencias</i>	<i>Con diferencias</i>
Luini <sup>11</sup>	60		ROLL menor tamaño de la pieza quirúrgica ROLL consigue que la lesión esté más concéntrica en la pieza
Fraille <sup>19</sup>	233	Afección de márgenes quirúrgicos Tamaño de las piezas de resección	ROLL menor dificultad quirúrgica
Rampaul <sup>24</sup>	95	Duración de la cirugía Peso de la pieza Afección de márgenes Reescisiones intraoperatorias	ROLL más fácil para el radiólogo ( $p < 0,001$ ) ROLL menor dificultad quirúrgica ( $p < 0,001$ ) ROLL menos doloroso para la paciente ( $p = 0,012$ )
Nadeem <sup>25</sup>	130	Peso y volumen de la pieza	ROLL menor tiempo quirúrgico ( $p < 0,001$ ) ROLL menor % de márgenes afectados y menor cantidad de tejido sano extirpado ( $p = 0,001$ ) ROLL mejor resultado estético (74 % frente a 55 % de resultados excelentes)
Zgajnar <sup>26</sup>	110		ROLL menor peso de la pieza ( $p = 0,002$ ) ROLL menor afectación de márgenes quirúrgicos ( $p = 0,005$ )
Rönkä <sup>27</sup>	215		ROLL menor afectación de márgenes ( $p = 0,003$ ) ROLL menor peso y longitud de la pieza ( $p < 0,001$ )

Tabla 6. Estudios comparativos arpón frente a roll.

El grupo español encabezado por Armas et al [204] en el 2007 realizó un ensayo clínico con un nivel de evidencia 2b, estudio de cohortes retrospectivo, encontrando cierta evidencia para recomendar dicha práctica.

Publicado recientemente en el 2008 Van der Ploeg et al realiza un ensayo randomizado con un nivel de evidencia 2b, ensayo clínico randomizado y controlado, bien diseñado, encontrando una adecuada evidencia científica para adoptar la práctica [211].

Valorando las variable a estudio de manera individual. En cuanto al peso medio de la pieza quirúrgica en gramos Zgajnar et al [210] encontraron diferencias significativas con una  $p = 0,002$ , mientras que Thind [213] et al y Rampaul et al [207] y [208] no encontraron dichas diferencias.

En cuanto al tamaño medio de la pieza quirúrgica en mm ni Luini [185] y [187] , ni Thind [213] ni Ronka [209] encontraron diferencias.

El porcentaje de extirpación radical del tumor, Zgarnar [210] y Thind [213] encontraron diferencias con una  $p = 0,002$  y  $p = 0,005$ , respectivamente. Mientras que Ronka [209] no concluyó lo mismo. El grupo de Thind [213] tampoco encontró un mayor número de recurrencias.

El grupo de Rampaul et al [207] y [208] obtienen las siguientes conclusiones de su estudio; con la técnica ROLL se evidencia un menor tiempo empleado en la localización quirúrgica de la lesión tumoral que con arpón (16 min vs 23 min) (Rampaul et al), dificultad para la localización de las lesiones y el grado de dificultad quirúrgica, son significativamente menores con ROLL que con arpón (Rampaul et al), que el ROLL, es una técnica significativamente menos dolorosa que el arpón (Rampaul et al) y que finalmente el resultado cosmético, es mejor con ROLL que con arpón. 73% de las pacientes calificaron el resultado “excelente” y el 27% “bueno” (54% y 46% en el grupo de arpón) (Thind et al). [213].

El grupo de Cremonesi et al, definieron en cuanto al correcto posicionamiento y a las medidas de radioprotección las siguientes conclusiones; el radiofármaco fue correctamente posicionado en el 95-99% de los pacientes y que la técnica ROLL, al igual que la BSGC, no precisa medidas de radioprotección por las bajas dosis de radiación absorbida, tanto para el paciente como para el cirujano (1-10% de los límites aceptados para el público general). [214].

### **1.3.3.2 RESULTADOS CLÍNICOS**

Se han realizado varios ensayos clínicos analizando la técnica de Roll y describiendo distintas variables como; intervalo con la cirugía: encontrando gran variabilidad desde el mismo día (Patel et al) [215], 24 h antes (Feggi o Barros et al) [216] y [217] o 12-16h como De Cicco et al. [188], confirmación radiológica se hizo en todos los estudios , incluso el grupo de Feggi [216] también realizó comprobación

gammagráfica, el porcentaje de excisión radical varió desde 90% (Patel et al, Barros et al) hasta el 95% (Feggi et al, De Cicco et al) [188] y que el porcentaje de identificación del ganglio centinela estaba comprendido entre un 90 % (De Cicco et al) [188] hasta un 100% (Patel et al). [215].

<i>Autores</i>	<i>Intervalo con Qx</i>	<i>Confirmación</i>	<i>% de excisión radical</i>	<i>% identificación del GC</i>
Patel et al	Mismo día	Rx	90	100
Feggi et al	24 h	Gammagrafía+Rx	95	97
De Cicco et al	12-16 h	Rx	95	90
Barros et al	24 h	Rx	90	98

Tabla 7. Ensayos clínicos Arpón vr Roll.

Como grupos españoles interesados en esta técnica y con publicaciones en revistas de impacto son el liderado por Medina-Franco [218] y [219], el de Machado [220] y el catalán Paredes [221]. Todos ellos defienden la incorporación de esta técnica.

#### 1.3.4 COSTE-BENEFICIO

Para poder realizar un estudio del coste económico de ambas pruebas se tiene que requerir de la ayuda de “Gestión de Costes Clínicos”.

Todos los procedimientos quirúrgicos están traducidos en una serie de códigos, denominados GRDs. En nuestro caso en particular nuestro GRD correspondía con el número 262 “Biopsia de mama y escisiones locales”.

Suele pasar que la actualización de los GRDs sea más lenta que la incorporación de las nuevas tecnologías, por lo cual ambas técnicas están incluidas en el mismo tipo de biopsias.



Los gastos derivados de la biopsia guiada con arpón estaban bien especificados, con lo cual para calcular los derivados de la técnica de Roll, lo que se debe hacer es incluir los gastos procedentes del Servicio de Medicina Nuclear y el radiofármaco, ya que es lo único que diferencia ambos procedimientos.

En la literatura diversos autores han escrito sobre este tema. El grupo español de Medina-Franco [218] y [219] cifra el coste en (£ 209 vs £ 132) del roll respecto al arpón, ya que a la colocación de la guía metálica hay que añadirle el coste del radiofármaco y la colaboración del médico del Servicio de Medicina Nuclear. Pero la visión donde valoran el beneficio de la prueba es el menor número de reintervenciones al lograr un mayor porcentaje de márgenes libres de enfermedad. El grupo alemán encabezado por Van Esser indica que el coste derivado de una reintervención supone aproximadamente £ 7000, así que calculando el porcentaje del menor número de reintervenciones concluyen que económicamente la introducción de la técnica de Roll es rentable. [211].

### **1.3.5 IRRADIACIÓN PARCIAL DE LA MAMA TRAS CIRUGÍA CONSERVADORA: « MAMMOSITE »**

*[222], [223], [224], [225] y [226]*

La radioterapia externa clásica constituye hoy en día el tratamiento standard en la mayoría de los centros. La duración del tratamiento es aproximadamente de 6 semanas, de lunes a viernes, entre 25-30 sesiones. Estas características del tratamiento constituyen ; un problema social, un elevado coste económico, unas listas de espera y en centros donde no se dispone de este tratamiento ó la paciente no puede trasladarse al hospital la elección de cirugía radical se ofrece como primera opción.

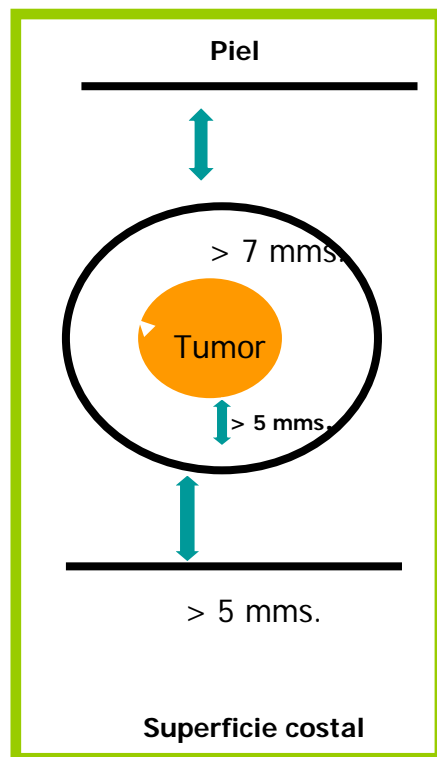
El concepto de irradiación parcial de la mama surge al observar que el 77% de las recidivas locales suceden en el lecho del tumor inicial (NSABP-06,2001).

El riesgo de recidiva local se ve incrementado en los siguientes casos : CDIS extenso ; 23% de fracaso local, frente al 5% cuando no existe, invasión linfovascular o perineural, edad menor de 40 años, grado del CDIS y márgenes quirúrgicos libres < 1mm y focalmente afectados.

Las pacientes sometidas a tratamiento conservador tienen que cumplir unos criterios de inclusión para administrarle la irradiación parcial de la mama. Estos criterios forman parte de un ensayo clínico. Estos son ; diagnóstico de Carcinoma ductal infiltrante, edad > 45 años, diámetro tumoral < 2 cm (pT1), sin afectación ganglionar (pN0) ganglio centinela, cavidad de tumorectomía > 3cm (colocación del implante), disponibilidad de continuar con el seguimiento y realización de pruebas complementarias y finalmente firma de Consentimiento Informado.

Las pacientes que no cumplen los criterios de selección ó presentan ; carcinoma Intraductal Extenso (más del 25% es CDIS) ó CDIS con focos de microinvasión, histología de CDIS puro, histología de Carcinoma Lobulillar infiltrante, enfermedades ó condiciones físicas y/o psíquicas que comprometan la aplicación del Mammosite, embarazo ó lactancia ó colagenopatías, no podrán beneficiarse de dicho dispositivo.

La dosis total administrada es de 34 Gy en 10 fracciones de 3,4 Gy cada una. La duración del tratamiento es de 5 días con dos sesiones diarias.



## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 BIOPSIA SELECTIVA DEL GANGLIO CENTINELA:**

2.1.1. Describir las características epidemiológicas, clínicas, histológicas, inmunohistoquímicas, quirúrgicas y terapéuticas de este grupo y las de las mujeres en las que se realizó linfadenectomía.

2.1.2. Analizar las tasas de detección y de falsos negativos del grupo de biopsia selectiva del ganlio centinela.

2.1.3. Estudiar los beneficios de este tipo de biopsia respecto a la práctica de linfadenectomía axilar.

2.1.4. Cuantificar la estancia hospitalaria de estas pacientes y relacionarla con la de las mujeres a las que se le hace linfadenectomía.

2.1.5. Analizar las tasas de verdaderos positivos en el grupo de biopsia del ganglio centinela y las de verdaderos negativos en el de linfadenectomia y sus consecuencias.

2.1.6. Hacer un estudio económico de la técnica del ganglio centinela y relacionarlo con el de la linfadenectomía.

## **2.2. TÉCNICA DE ROLL:**

2.2.1. Describir las características epidemiológicas, clínicas, histológicas, inmunohistoquímicas, quirúrgicas y terapéuticas de este grupo y las de las mujeres en las que se realizó biopsia guiada por arpón.

2.2.2. Analizar la tasa de verdaderos y falsos positivos, en el diagnóstico de cáncer de mama, con este tipo de técnica.

2.2.3. Estudiar las indicaciones de la técnica.

2.2.4. Investigar la incidencia de reintervenciones que hay que realizar tras la práctica de la técnica de ROLL y relacionarlo con la del grupo de mujeres en las que se realizó biopsia guiada con arpón.

2.2.5. Estudiar las tasas de tumores extirpados con márgenes libres encontrados en cada uno de los grupos de pacientes en función de la técnica utilizada.

2.2.6. Establecer la técnica que debe ser utilizada en la práctica diaria.

### **3. MATERIAL Y MÉTODO**

En la tesis se estudian dos aspectos perfectamente definidos:

- 1- Análisis de las diferencias clínicas y económicas entre dos procedimientos quirúrgicos como son la Biopsia Selectiva del Ganglio Centinela (BSGC) y la linfadenectomía axilar completa. Se engloba dentro de un estudio observacional híbrido prospectivo: cohorte y casos.
- 2- Investigación de las diferencias clínicas y económicas de la Biopsia guiada con Arpón respecto a la Técnica de Roll.

#### **MATERIAL**

##### **GRUPO DEL GANGLIO CENTINELA:**

3.1.1.1. Pacientes a las que se realizó una biopsia selectiva del ganlio centinela (BSGC). Este grupo está formado por 62 mujeres a las que se le diagnosticó un cáncer de mama durante el periodo comprendido entre abril 2006 y mayo 2007 y cuyos resultados se relacionan con los hallazgos observados en otras 57 mujeres, también con cáncer de mama, en las que se practicó vaciamiento completo de la axila, durante este mismo periodo de tiempo.

En una segunda fase se hace un estudio propectivo observacional de tipo descriptivo de todos los ganglios centinelas realizados en nuestro Hospital entre abril 2006 y enero de 2009, una vez que se ha concluído la fase de aprendizaje con el estudio de 45 casos. El total de casos que integran este grupo es de 219.

### 3.1.1.2. Características de las pacientes.

Tabla 8. Variables a estudio. Técnica ganglio centinela.  
Tamaño muestral 219. Periodo abril 2006- enero 2009.

VARIABLES EPIDEMIOLÓGICA		VARIABLES CLÍNICAS-DIAGNÓSTICAS	
	N (%)		N (%)
Edad (años, media)	58,94 (30,2-84,5)	Motivo de consulta	
Menarquia (años, media)	12 (8-16)	Hallazgo radiológico	127 (58,3%)
Número de embarazos	2,23	Nódulo palpable	89 (40,6%)
Número Partos (niño vivo)	1,87	Otros	2 (1,0%)
Estado Menopáusico		Localización	
Premenopáusica	79 (36,1%)	Mama Derecha	37 (16,7%)
Postmenopáusica	138 (63,6%)	Mama Izquierda	182 (83,3%)
Antecedentes Familiares		Localización cuadrantes	
Si	41 (80,8%)	CSE	101 (46,3%)
No	177 (18,7%)	CIE	17 (7,8%)
Antecedentes Personales		CII	21 (9,6%)
Si	23 (10,5%)	ICI	11 (5%)
No	195 (89,0%)	ICS	17 (7,8%)
Lactancia Materna		RETROAREOLAR	13 (5,9%)
Si	149 (68%)	ICE	14 (6,4%)
No	69 (31,5%)	Hallazgos Radiológicos	
Anticonceptivos orales (ACO)	no valorable	Nódulo	151 (69,3%)
Terapia hormonal sustitutiva (THS)	no valorable	Microcalcificaciones	50 (22,8%)
		Densidad Asimétrica	16 (7,3%)
		Método Diagnóstico	
		Arpón	48 (22%)
		BAG	101 (46,3%)
		Mamotomo	30 (13,8%)
		Biopsia intraoperatoria	24 (11,0%)
		Biopsia diferida	12 (5,5%)
		Indicaciones biopsia arpón	
		Microcalcificaciones	11 (21,6%)
		Nódulo	30 (68,8%)
		Micros/ Nódulo	6 (11,8%)
		Densidad Asimétrica	4 (7,8%)
		Biopsia con mamotomo	
		Ca ductal infiltrante	35 (77,8%)
		Ca lobulillar infiltrante	6 (13,3%)
		Ca ductal in situ	3 (6,7%)
		Hiperplasia ductal atípica	1 (2,2%)
		Multifocalidad	21 (9,58%)
		Multicentricidad	13 (5,93%)
		Bilateralidad	12 (5,47%)
		Estadio prequirúrgico	
		T1a	12 (5,5%)
		T1b	65 (29,8%)
		T1c	75 (34,4%)
		T2	63 (28,9%)
		T3	3 (1,4%)

## VARIABLES QUIRÚRGICAS Y TÉCNICAS

Tipo primera cirugía	
Tumorectomía	173 (79,7%)
Mastectomía	44 (20,3%)

Márgenes quirúrgicos	
Afectos	38(17,35%)
Escasos	18(8,22%)
Libres	163 (74,42%)

Reintervenciones	
Si	49(22,37%)
No	161 (77,63%)

Tipo de Reintervención	
Conservadora	33(68%)
Mastectomía	16(32%)

Tumor residual	
Si	10(10,2%)
No	39(80,8%)

Tasa detección	
Si	217 (99,5%)
No	2 (0,5%)

Ganglios identificados quirófano	
Si	214 (97,7%)
No	3 (1,4%)

Estudio intraoperatorio	
Negativo	181 (84,2%)
Positivo	34 (15,8%)

Falsos negativos	9 (4,1%)
------------------	----------

## VARIABLES RELATIVAS AL TUMOR

Tamaño tumoral (cm, media/mediana) 1,79/1,5 (0,2-6)

Anatomía-Patológica	
Ca ductal infiltrante	170 (78%)
Ca lobulillar infiltrante	19 (8,7%)
Ca ductal in situ	15 (6,9%)
Ca coloide	4 (1,8%)
Hiperplasia ductal atípica	4 (1,8%)
Ca papilar	2 (0,9%)
No restos tumorales	4 (0,9%)

Grado histológico	
I	44 (20,3%)
II	122 (56,2%)
III	51 (23,5%)

## INMUNOHISTOQUÍMICO

Receptor estrogénico	
Positivo	180 (82,6%)
Negativo	38 (17,4%)

Receptor progesterona	
Positivo	160 (73,4%)
Negativo	58 (26,6%)

Her2-neu	
Negativo	118 (54,1%)
Positivo	101 (45,9%)

MIB-1 (ki 67) y p53	no valorable
---------------------	--------------

## COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS

Complicaciones	8 (3,65%)
Hematoma	6 (75%)
Anestésico	1 (12,5%)
Infeccioso	1 (12,5%)

## REVISIONES POSTQUIRÚRGICAS

Sin complicaciones	111 (96,35%)
--------------------	--------------

## VARIABLES TERAPÉUTICAS

Quimioterapia	
Si	143 (65,6%)
No	75 (34,4%)

Radioterapia	
Si	186 (83,5%)
No	33 (16,5%)

Mammosite	9 (4,1%)
-----------	----------

Hormonoterapia	
Si	177 (81,2%)
No	41 (18,8%)

Tipo Hormonoterapia	
Tamoxifeno	60 (33,9%)
Inhibidores aromatasa	117 (66,1%)

Quimioterapia Neoadyuvante	
Si	13 (6%)
No	105 (9,4%)
Recidivas axilares	1 (0,45%)

Marcadores tumorales	
Normales	219 (100%)
Alterados	0 (0%)



Tabla9. Variables a estudio. Técnica ganglio centinela.  
Tamaño muestral 62. Periodo abril 2006- mayo 2007.

N (%)		N (%)	
<b>VARIABLES EPIDEMIOLOGICAS</b>		<b>Hallazgo mamó/eco</b>	
Edad (años, mediana)	66,6 (30,7-80)	Nódulo	37 (61,7%)
Estado Menopáusico		Microcalcificaciones	16 (26,7%)
Premenopáusica	17 (27,9%)	Densidad asimétrica	7 (11,7%)
Postmenopáusica	44 (72,1%)	<b>Método diagnóstico</b>	
Antecedentes Familiares		Arpón	25 (41,7%)
Si	11 (17,7%)	BAG	18 (30,0%)
No	50 (82%)	Mamotomo	9 (15,0%)
Antecedentes Personales		Biopsia intraoperatoria	1 (1,7%)
Si	5 (8,1%)	Biopsia diferida	7 (11,7%)
No	52 (83,1%)	<b>Motivo biopsia arpón</b>	
Menarquia (años, media)	12,35 (10-16)	Microcalcificaciones	11 (32,4%)
Número de embarazos	2,08	Nódulo	2 (5,9%)
Número de partos	1,87	Nódulo especulado	12 (35,3%)
Lactancia Materna		Nódulo + micros	6 (17,6%)
Si	41 (66,1%)	Densidad asimétrica	3 (8,8%)
No	15 (24,2%)	<b>Resultado mamotomo</b>	
Anticonceptivos orales (ACO)	no valorable	CDIS	1 (4,3%)
Terapia Hormonal Sustitutiva (THS)	no valorable	CDI	21 (91,3%)
<b>VARIABLES CLÍNICAS-DIAGNÓSTICAS</b>		CLI	1 (4,3%)
Motivo de consulta		Multicentricidad	8 (4,9%)
Hallazgo radiológico	36 (58,1%)	Multifocalidad	1 (4,3%)
Nódulo palpable	26 (41,9%)	<b>VARIABLES QUIRÚRGICAS-TÉCNICA</b>	
Localización		Tipo primera cirugía	
Mama derecha	31 (50%)	Tumorectomía	52 (83,9%)
Mama izquierda	31 (50%)	Mastectomía	10 (16,1%)
Localización cuadrante		<b>Márgenes quirúrgicos</b>	
CSE	31 (53,4%)	Afectos	16 (25,9%)
CIE	4 (6,9%)	Libres	42 (67,7%)
CSI	5 (8,6%)	Escasos	4 (6,4%)
CII	4 (6,9%)	<b>TASA DE DETECCIÓN</b>	
ICS	5 (8,1%)	Ganglios detectados en Medicina Nuclear	
ICE	1 (1,6%)	Si	60 (96,8%)
ICI INF	4 (6,5%)	No	2 (3,2%)
ICI INT	2 (3,2%)	<b>Ganglios identificados en quirófano</b>	
RETROAREOLAR	1 (1,6%)	Si	59 (96,7%)
		No	2 (3,3%)
		<b>Número de ganglios detectados (media)</b>	
		Medicina Nuclear	1,37 (1-7)
		Quirófano	1,7 (1-10)

Resultado intraoperatorio	
Negativo	51 (87,9%)
Positivo	7 (12,1%)
Linfadenectomías	8 (4,9%)
Falsos negativos	1 (1,6%)
VARIABLES RELATIVAS AL TUMOR	
Tamaño tumoral (cm, media) 1,34 (0,2-4)	
Anatomía-Patológica	
CDIS	4 (6,5%)
CDI	54 (87,1%)
CLI	2 (3,2%)
Ca mucinoso	1 (1,6%)
Ca papilar	1 (1,6%)
Grado histológico	
I	13 (22,4%)
II	27 (46,6%)
III	18 (31,0%)
INMUHISTOQUÍMICA	
Receptores estrógenos	
Positivos	48 (88,9%)
Negativos	6 (11,1%)
Receptor progesterona	
Positivo	45 (83,3%)
Negativo	9 (16,7%)
Cerb2	
Ausente	29(48,1%)
Grado I	18(29,6%)
Grado II	9(14,8%)
Grado III	3(5,6%)
P53	
No expresado	27(44,2%)
Expresado	35(65,8%)
MIB-1 (ki 67)	no valorable

## COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS

Hematomas 2 (3,2%)

## REVISIÓN POST-QUIRÚRGICA

## VARIABLES TERAPÉUTICAS

Quimioterapia  
Si 21 (48,3%)  
No 23 (51,7%)

Radioterapia  
Si 41 (93,1%)  
No 4 (6,9%)

Hormonoterapia  
Si 23 (42,6%)  
No 37 (47,4%)

Tipo hormonoterapia  
Tamoxifeno 7 (30,4%)  
Inhibidores aromatasa 16 (69,5%)

Quimioterapia neoadyuvante  
Si 1 (1,6%)  
No 61 (98,4%)

Marcadores tumorales  
Normales 62 (100%)  
Alterados 0 (0%)

### 3.1.2. GRUPO DE MUJERES CON LINFADENECTOMÍA AXILAR COMPLETA.

3.1.2.1. Este grupo está formado por 57 pacientes con cáncer de mama diagnosticado durante el periodo comprendido entre abril 2006 y mayo 2007 a las que se le practicó un vaciamiento axilar completo.

3.1.2.2. Características de las pacientes.

#### GRUPO - LINFADENECTOMÍAS

A continuación presentamos de forma descriptiva las variables correspondientes al grupo en el que se practicó Linfadenectomía.

	<b>TOTAL</b>	<b>%</b>
N	57	100

#### DATOS EPIDEMIOLOGICOS

	<b>Media</b>	<b>Mediana</b>
<b>Edad ( 33-82)*</b>	54,03	51,65

	<b>TOTAL</b>	<b>%</b>
<b>ESTADO MENOPAUSICO</b>		
Premenopausica	30	27,0
Postmenopausica	27	47,4

#### CARACTERISTICAS CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICAS

	<b>TOTAL</b>	<b>%</b>
<b>MAMA</b>		
Derecha	32	56,1
Izquierda	24	42,1
<b>MOTIVO DE CONSULTA</b>		
Hallazgo mamográfico	10	17,5
Nódulo palpable	47	82,5

**DIAGNÓSTICO**

Arpón	7	12,3
PAG	26	45,6
BIO	15	26,3
B Diferida	7	12,3
Mamotomo	2	3,5

**MOTIVO ARPÓN**

Microcalcificaciones	1	10
Nódulo no palpable	3	30
Nódulo	3	30
Nódulo y micros	1	10
Densidad asimétrica	2	20

**CARACTERÍSTICAS TUMORALES**

	<b>Media</b>	<b>Mediana</b>
<b>TAMAÑO (cm) (1-8)*</b>	2,53	2,40
<b>ANATOMÍA PATOLÓGICA</b>		
Ca ductal infiltrante	38	67,9
Ca lobulillar infiltrante	5	8,9
CDIS	6	10,7
CLIS	1	1,8
Otros**	6	11,8
<b>MULTIFOCAL</b>	11	19,3
<b>MULTICENTRICO</b>	2	3,5
<b>GRADO HISTOLOGICO</b>		
<b>I</b>	5	11,6
<b>II</b>	20	46,5
<b>III</b>	18	41,9

\*Rango. \*\*Ca tubular, Ca papilar, Ca coloide, etc

**CIRUGIA**

	<b>TOTAL</b>	<b>%</b>
<b>TIPO DE CIRUGÍA</b>		
Conservador	33	57,9
Radical	24	42,1
<b>RECONSTRUCCIÓN INMEDIATA</b>	3	5,3
<b>MARGENES QUIRURGICOS</b>		
Libres*	31	54,4
Escasos**	5	8,8
Afectos	19	33,3
<b>REEXCISIÓN AFECTACION</b>	30	52,6

<b>GANGLIONAR</b>	22	38,6
<b>EXTENSION</b>		
<b>EXTRACAPSULAR</b>	8	15,4
<b>COMPLICACIÓN QX</b>	2	3,7
<b>COMPLICACION POST-QX</b>	2	3,7

\* A más de 3 mm. de área tumoral, \*\* A menos de 3 mm.

#### **TRATAMIENTO**

	<b>TOTAL</b>	<b>%</b>
<b>QUIMIOTERAPIA</b>	35	66,1
<b>RADIOTERAPIA</b>	41	77,4
<b>HORMONOTERAPIA</b>	26	45,6

#### **INMUNOHISTOQUIMICA**

	<b>TOTAL</b>	<b>%</b>
<b>RE*</b>	25	78,1
<b>RP*</b>	21	67,7
<b>P53*</b>	4	22,2
<b>Cerb2*</b>	7	24,0
<b>Ki 67* ( MIB-1)</b>	13	86,7

\*Número de datos perdidos superior al 40 %, por lo que no son muy representativos.

Tabla 10. Características del grupo de linfadenectomías

### **3.1.3. GRUPO DE MUJERES CON TÉCNICA DE ROLL.**

3.1.3.1. Este grupo está constituido por 50 pacientes que fueron operadas en nuestro Hospital durante el periodo comprendido entre diciembre 2007 y diciembre 2008. En todos los casos el Servicio de Radiodiagnóstico de la Unidad Multidisciplinar de Patología Mamaria del Hospital 12 de Octubre confirmó el diagnóstico de lesión de mama no palpable.

### 3.1.3.2. Características de las pacientes.

Tabla 11. Variables a estudio. Técnica de Roll

	N (%)		N (%)
VARIABLES EPIDEMIOLOGICAS			
Edad (años, media)	60 (32,8-80,2)	Diagnóstico carcinoma	
		Si	43 (89,6%)
		No	5 (10,4%)
Menarquia (años, media)	12 (9-16)		
Paridad		Anatomía- Patológica	
Nuligesta	8 (16%)	CDI	14 (28,6%)
Primigesta	6 (12%)	CLI	6 (12,2%)
Secundigesta	26 (52%)	CDIS	18 (36,7%)
Tercigesta	7 (14%)	CLIS	1 (2%)
Cueartigesta	2 (4%)	HDA	2 (4,1%)
Quintigesta	1 (2%)	Coloide	8 (16,3%)
VARIABLES DIAGNÓSTICAS			
Estado Menopáusico		Lesión radiológica	
Premenopausia	8 (16%)	Microcalcificaciones	15 (30%)
Postmenopausia	42 (84%)	Densid. Asimétrica	10 (20%)
		Nódulo	25 (50%)
Antecedentes familiares		Bi-rads	
Si	11 (22%)	III	1 (2%)
No	39 (78%)	IV	29 (58%)
		V	20 (40%)
Antecedentes personales		VARIABLES QUIRÚRGICAS	
Si	3 (6%)	Tipo de cirugía	
No	47 (94%)		
VARIABLES RELATIVAS TUMOR		Tumorectomía	21 (42,9%)
Tamaño tumoral (cm, media)	1,14 (0,5-2,6)	Tumorectomía + GC	24 (49%)
Mama		Tumorectomía + DA	3 (6,1%)
Izquierda	30 (60%)		
Derecha	19 (38%)	Disección axilar	
Bilateral	1 (2%)	Si	31 (60,8%)
		No	20 (39,2%)
Localización mama		Técnica Localización	
CSE	24 (48%)	US	2 (48%)
CIE	3 (6%)	Esterotaxia	48 (96%)
CII	3 (6%)		
ICI	9 (18%)	Mammosite	
ICS	5 (10%)	Si	7 (13,7%)
Retroareolar	2 (4%)	No	43 (86,3%)
ICE	3 (6%)		
CSI	1 (2%)	Reintervenciones	
		Si	16 (34,1%)
		No	32 (65,9%)

GC= ganglio centinela ; DA= disección axilar. ; US= ultrasonidos

### 3.1.4. GRUPO DE MUJERES CON BIOPSIA CON ARPÓN.

3.1.4.1. En este grupo se incluyen 69 mujeres a las que se le practicó biopsia guiada con arpón en el periodo de tiempo entre el año 2005 y 2006. En este grupo también el Servicio de Radiodiagnóstico de la Unidad Multidisciplinar de Patología Mamaria del Hospital 12 de Octubre confirmó el diagnóstico de lesión de mama no palpable en todos los casos.

#### 3.1.4.2. Características de las pacientes.

Tabla 12. Variables a estudio. Técnica biopsia guiada con arpón.  
Tamaño muestral 69. Periodo enero 2005- diciembre 2006.

	N (%)		
Motivo arpón		N	
Microcalcificaciones	37(54,1%)	N0	49 (71,8%)
Nódulo no palpable	29(42,6%)	N1	9 (14,4%)
Densidad Asimétrica	3(3,3%)	N2	2 (2,7%)
		N3	2 (2,7%)
Estadificación prequirúrgica		pX	6 (8,8%)
T		Márgenes Quirúrgicos	
T0	29(42,4%)	Afectos	33 (48,1%)
T1a	1 (0,6%)	Libres	22 (31,6%)
T1b	3 (3,8%)	Escasos	14 (20,3%)
T1c	11 (16,3%)		
T2	18 (26,6%)		
T3	3 (4,3%)		
T4	7 (10%)		
Inflamatorio	1 (1,7%)		
N			
N0	61(89%)		
N1	6 (8,8%)		
N2	2(2,1%)		
Estadificación postquirúrgica			
pT			
pTis	12 (18,2%)		
pT1a	2 (2,8%)		
pT1b	13 (18,8%)		
pT1c	17 (24,5%)		
pT2	16(23,3%)		
pT3	2 (3,3%)		
pT4	2 (2,3%)		
pTmic	2 (2,3%)		

### **3.2. MÉTODO**

#### **3.2.1. MÉTODO GENERAL.**

Todas las pacientes incluídas en nuestro estudio fueron diagnosticadas, tratadas y seguidas de forma multidisciplinar en la Unidad de Patología Mamaria del Servicio de Obstetricia y Ginecología, Servicio de Medicina Nuclear, Servicio de Radiología y Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid entre abril de 2006 y enero de 2009, ambos incluídos.

Las pacientes procedían de los Centros de Especialidades (CEP) del área sanitaria 11, centros privados ó de las urgencias de nuestro Hospital. En la mayoría de los casos el motivo de la derivación a nuestra Unidad fue la presencia de clínica y/o exploración patológicas o por un diagnóstico de sospecha o sugestivo de malignidad, según las pruebas de imagen practicadas.

De forma sistemática, en nuestras consultas se realizó anamnesis y exploración clínica y, si la paciente no aportaba pruebas de imagen en su primera visita, se solicitaba estudio radiológico completo: mamografía, ecografía y resonancia magnética si fuera necesario, así como estudio de extensión: gammagrafía ósea y marcadores tumorales, en especial Ca 15.3 y Ca 125.

Con el diagnóstico histológico del tejido tumoral obtenido mediante mamotomo, punción con aguja gruesa, biopsia guiada con arpón o biopsia quirúrgica diferida, se solicita estudio preoperatorio que incluye radiografía de tórax, analítica de sangre y electrocardiograma. A continuación se presentaban los casos en el Comité de Tumores de Mama de nuestra Unidad para confirmar el diagnóstico y establecer la estrategia terapéutica.

En los casos en los que no se palpaba adenopatías axilares se indicó la cirugía definitiva (lumpectomía, cuadrantectomía o mastectomía) asociada a biopsia selectiva del ganglio axilar centinela.

Tras la información a la paciente del procedimiento quirúrgico indicado, se le entregaba el consentimiento informado, en el que se señalan las particularidades de la intervención quirúrgica que se va a realizar y se destaca que en el caso de que el estudio intraoperatorio del ganglio fuera positivo se realizaría en el mismo acto quirúrgico una linfadenectomía axilar completa.



Todas las mujeres fueron intervenidas quirúrgicamente en el mismo periodo de tiempo y por el mismo grupo de médicos. El tamaño de la muestra fue similar en ambos grupos. Se realizó un estudio observacional prospectivo híbrido: estudio de cohortes y casos.

Las pacientes se seleccionaron una vez terminada la curva de aprendizaje, que incluía a 45 mujeres. Tanto en el grupo del ganglio centinela como el de linfadenectomía se eligieron de forma prospectiva.

Las pacientes seleccionadas en el grupo del Roll fueron todas aquellas mujeres sometidas a esta técnica durante el año 2008, que fue cuando se introdujo este procedimiento en nuestro Hospital. Mientras que las pacientes sometidas a biopsia guiada con arpón provenían de una serie anteriormente estudiada durante los años 2005 y 2006, ya que al no realizarse ya de rutina durante el 2008 no se podía hacer un grupo comparativo.

### **3.2.2. DESCRIPCIÓN DE LAS TÉCNICAS UTILIZADAS.**

#### **3.2.2.1. GANGLIO CENTINELA.**

Las pacientes eran ingresadas el día antes de ser intervenidas. A las 8,00h del día siguiente eran trasladadas al servicio de Medicina Nuclear. Una vez allí se procedía a la inyección periareolar- subdérmica en los cuatro cuadrantes, a las 12-3-6-9 horarias, un total de cuatro inyecciones, con aguja de insulina, sin tener que precisar de anestésico local. Cada inyección aplicada contenía una cantidad comprendida entre 250-500 mCi, administrando una dosis total de 1-2 mCi.

El radiofármaco inyectado eran **Nanocoloides-Tc-99m** con tamaño de partícula intermedio (80 nm). A continuación se realizaba un suave masaje mamario para facilitar la difusión del trazador, y luego se esperaba un tiempo que oscilaba entre 30-45 minutos. Se obtenían imágenes estáticas después de la inyección del radiofármaco, en proyecciones anterior y lateral mediante gammagrafía planar con colimador de alta resolución en matriz de (256+256) y un tiempo mínimo por imagen de 180 segundos.

En algunos casos era necesaria la realización de proyecciones oblicuas, o la utilización de un dispositivo plomado de fácil conformación anatómica que frene la radiación para minimizar la visualización de los puntos de inyección.

De esta manera se detectaba el número de ganglios centinela y su localización (intersección de 2 planos). Finalmente antes de subir a quirófano se comprobaba con la sonda de detección la captación de los mismos. Para facilitar su hallazgo intraoperatorio se realizaba un marcaje de las referencias anatómicas con una fuente plana o marcador anatómico que permitiera mediante su proyección en piel con una marca cutánea la identificación del mismo.

Una vez terminado en el servicio de Medicina Nuclear se desplazaba a la paciente al quirófano de patología mamaria, n° 43 del área quirúrgica de la Maternidad. Una vez identificado el GC y dibujado en la piel con tinta indeleble, se procede a su localización intraoperatoria.

Antes de realizar la incisión quirúrgica se exploraba con la sonda la zona de la marca cutánea y se practica el contaje de la lesión haciendo la sustracción de fondo pertinente. una vez realizado el esquema de la localización se realizaba una incisión axilar de unos 2-3 cm con posterioridad a la incisión se utilizaba la sonda embutida en una funda estéril para localizar el gc, aunque no existe un criterio estandarizado, se considera que el gc debe presentar un índice de actividad “in vivo” superior a 3:1 y “ex vivo” superior a 10:1 con respecto al fondo, una vez extirpado el gc, se comprobaba con la sonda la no existencia de actividad residual en el lecho operatorio y la confirmación de actividad en la pieza quirúrgica.

La pieza quirúrgica extirpada se enviaba en fresco para el estudio intraoperatorio al servicio de anatomía-patológica.

En Anatomía Patológica se procedía al estudio del (s) ganglio(s) extirpados. si el tamaño de la pieza remitida era inferior a 5 mm se realizaba un corte por su eje mayor y se estudiaba de forma intraoperatoria en hematoxilina-eosina, mientras que si el tamaño es superior a 5mm se realizaban cortes seriados por su eje mayor cada 2mm y se procedía de la misma manera que en el caso anterior. el tiempo de espera estimado oscilaba entre 30-45 minutos, durante el cual se aprovechaba para completar con la

cirugía correspondiente a nivel de la mama. Una vez que obtenido el resultado histológico en anatomía patológica, informaban telefónicamente del mismo, teniendo 2 opciones. si el resultado era positivo; se procedía a realizar la linfadenectomía axilar en el mismo acto quirúrgico y si era informado como negativo la intervención se daba por terminada, aunque se realizaban cortes seriados cada 2mm y se incluían en parafina, para estudio diferido en hematoxilina-eosina en el caso de que en el estudio diferido se apreciara afectación (estaríamos ante un falso negativo), se completaría la linfadenectomía axilar en un segundo tiempo quirúrgico.

En cambio si el estudio resulta negativo se completa con IHQ, analizando cilindros de forma alterna (1/3/5/7, etc) para la detección de células tumorales aisladas.

En el servicio de Anatomía – patológica del hospital no se realizaban estudios moleculares, como la PCR, durante la realización de este trabajo.

Muy recientemente, más exactamente en enero de 2009, se ha empezado a implementar un método estandarizado para la detección de metástasis en el ganglio linfática del cáncer de mama (One Step Acid Nucleic Amplification, OSNA) que tiene las siguientes características:

- Alta sensibilidad y especificidad diagnósticas
- Alta reproductibilidad
- Rapidez (uso intraoperatorio)
- Alta grado de automatización
- Eficiencia coste/efectividad (evita reintervenciones)
- Confortable para la pacientes (evita reintervenciones)

El método OSNA se basa en una RT-LAMP (Loop Mediated Isothermal Amplification) y consite en una transcripción reversa de mRNA de Citoqueratina 19 (CK 19) con amplificación de cADN evitando los pasos de extracción y purificación de ácidos nucleicos. La reacción se desarrolla a temperatura isotérmica (65°) y el tiempo de amplificación es de 16 minutos por muestra. El escaso tiempo requerido para el procedimiento, que oscila alrededor de 30 minutos, permite realizar un diagnóstico

intraoperatorio de hasta cuatro ganglios en paralelo, evitando la morbilidad y los costes de una segunda intervención.

Por otra parte, el OSNA permite el estudio del ganglio linfático en su totalidad, evitando el “desperdicio” de tejido inherente incluso al procedimiento histológico más exhaustivo.

Otra de sus ventajas es la de tener un alto grado de automatización lo que facilita su implementación aún en Servicios con escasos recursos humanos.

Probablemente, sin embargo, la gran ventaja del procedimiento OSNA consistirá en conseguir la imprescindible estandarización de resultados altamente sensibles y específicos a fin de poder comparar grupos pronósticos realmente semejantes que no dependan del procedimiento de estudio ni del patólogo que lo interprete.

### 3.2.2.2. LINFADENECTOMÍA AXILAR COMPLETA.

La linfadenectomía axilar es el procedimiento quirúrgico utilizado para extirpar el tejido linfograso de la axila. La “toilette” de los ganglios linfáticos locorreregionales, no modifica el pronóstico de la enfermedad; pero es fundamental para la estadificación, valoración pronóstica y establecimiento de la estrategia terapéutica adyuvante. Además evita la extensión local de la enfermedad y en muchas ocasiones la radioterapia axilar postoperatoria.

La linfadenectomía axilar tiene cierta morbilidad asociada como linfedema, parestesias nerviosas, motilidad dificultosa.

La afectación axilar es considerada el parámetro de peor pronóstico del cáncer de mama. Los ganglios de la axila se dividen en los tres niveles de Berg (I, II, III). La referencia anatómica es el pectoral menor; por debajo del borde inferior del pectoral menor se considera nivel I, posterior al pectoral menor nivel II y por encima y más próximos a la entrada en el tórax de la vena axilar nivel III.

Cuando la linfadenectomía acompaña a las técnicas conservadoras, debe realizarse una incisión cutánea separada, excepto en los casos de tumores localizados en la cola de de la mama en los que puede plantearse una única incisión. Esta es curvilínea a unos 2-3 cm de la fosa axilar o paralela al músculo pectoral mayor. La enferma es colocada en decúbito supino, con la extremidad superior homolateral en abducción y el hombro ligeramente elevado. No debe hacerse una excesiva tracción o hiperextensión para evitar lesiones del plexo braquial. Se realizan dos colgajos cutáneos con la piel y unos 5 mm de tejido celular subcutáneo para mantener una buena vascularización. A continuación buscamos la porción superior y externa del pectoral mayor para localizar la vena axilar. Es preciso ligar y seccionar ramas venosas tributarias de la axilar. Se disea el tejido linfograso hasta el 5º espacio intercostal y lateralmente hasta el borde del dorsal ancho. Son identificados el nervio torácico largo (nervio serrato) y el tóraco dorsal (nervio del dorsal ancho). Se eleva el músculo pectoral menor para practicar la disección del nivel ganglionar II y III (si es preciso). La hemostasia será exquisita. Se lava la cavidad con agua bidestilada y se coloca un drenaje cerrado, suturando por último la piel.

Para aceptar que se ha realizado una linfadenectomía axilar correcta es preciso, al menos, 10 ganglios linfáticos. Algunos autores defienden que la linfadenectomía del nivel III se debe efectuar en los casos de afectación macroscópica de los ganglios. La disección de la axila debe respetar las ramas nerviosas de los músculos pectorales, serrato y dorsal ancho. Los drenajes están conectados a un reservorio cerrado y son retirados cuando el débito es inferior a 50ml/día.

### 3.2.2.3. ROLL.

La realización de la técnica es muy sencilla. Como primer paso es la localización radiológica prequirúrgica de la lesión. En nuestro Hospital esta localización se realiza a primera hora de la mañana, 1-2 horas antes de la cirugía. Una vez localizada se procede a la inyección del radiofármaco bajo guía ecográfica o estereotáxica. Estos dos primeros pasos se realizan en el Servicio de Radiología, a continuación se traslada a la paciente al Servicio de Medicina Nuclear para comprobación gammagráfica y marcaje cutáneo.

Una vez marcado se dirigen al quirófano donde se realiza la cirugía radioguiada con comprobación de márgenes de resección (actividad residual en lecho, estudio radiológico y AP). La paciente tiene que visitar distintos servicios y ser vista por distintos especialistas, por lo que se precisa de un trabajo multidisciplinar.

La inyección es radioguiada, preferiblemente mediante ecografía por la sencillez y la posibilidad de visualizar en tiempo real la distribución del radiofármaco en el interior de la lesión ó bien por esterotaxia que representa mayor dificultad técnica así como el empleo de radiación. Para ello se utiliza una aguja espinal de 0,7 x 9 mm (G-22) con un volumen: 0,1-0,2 ml + 0,2 ml de aire + 0,1-0,5 ml de suero fisiológico. A continuación ya tenemos la posibilidad de inyectar el contraste radiológico.

En nuestra práctica diaria, utilizamos la técnica de la doble inyección por las siguientes razones: la actividad procedente de las inyecciones superficiales intra o subdérmicas no interfiere con el resto del procedimiento una vez realizada la incisión y liberada la piel, el porcentaje de identificación del GC es mayor que con la inyección peri o intratumoral y se consigue una mejor localización de la lesión tumoral ya que los macroagregados de albúmina no difunden.

Una vez descrita la técnica de Roll en la práctica clínica se vió necesario la necesidad de combinar ambas técnicas cuando las lesiones ocultas son malignas o tienen alta sospecha de malignidad.

La BSGC se suele realizar antes de la tumorectomía con objeto de aprovechar el tiempo para diagnóstico intraoperatorio de Anatomía-Patológica del GC. Pero podría existir dificultad en lesiones de CSE, donde sería necesario realizar primero la tumorectomía para que no haya interferencias con la captación de la radiación gamma.

El método de elección en nuestro hospital es la doble inyección; inyección subdérmica de nanocoloides para el ganglio centinela más inyección intratumoral de MAA-99mTc. [188].

#### 3.2.2.4. BIOPSIA GUIADA CON ARPÓN.

Hasta hace unos años y aún presentes en muchos centros, antes de la aparición de las técnicas nombradas anteriormente se utilizaba la colocación de arpones metálicos, siendo ésta la técnica clásica.

El empleo de los arpones metálicos puede causar sangrado e infección, desplazamiento del arpón, el lugar de la piel atravesado por la aguja de colocación no siempre coincide con la incisión cutánea ideal provocando incisiones extensas y poco estéticas, posibilidad de sección accidental del arpón con la consiguiente pérdida de la guía, y reacción a cuerpos extraños incluso provocación de pneumotórax.

En nuestro centro en 2006 se llevó a cabo un estudio retrospectivo de las características de 133 carcinomas diagnosticados tras biopsia con arpón realizado en los años 2003 – 2004.

El objetivo era analizar las características de los carcinomas, que pudieran influir sobre el estado de los márgenes y existencia de tumor residual en las ampliaciones.

Los resultados fueron los siguientes; en el 37,59% la biopsia fue la única intervención sobre la mama. **32,4 % DE MÁRGENES ESTUVIERON LIBRES (A MÁS DE 3 MM.), 21,1 % ESCASOS (A 3 Ó MENOS MM.) Y 46,5% AFECTOS.** La media de tamaño de los carcinomas con márgenes libres fue menor que la de afectos. El grado histológico influyó sobre el estado de los bordes en los carcinomas ductales in situ (CDIS) y en el mayor porcentaje de ampliaciones positivas (Grados II y III) en carcinomas ductales infiltrantes (CDI). **La positividad global en ampliaciones fue del 50%,** pero fue en el carcinoma lobulillar infiltrante (CLI) (87,7%), seguido del CDIS (70,53%), en donde este porcentaje fue mayor, y en los carcinomas que presentaron afectación axilar.

Se concluyó que era conveniente ampliar los CLI, los CDIS y CDI (sobre todo grados II y III en ambos casos) que no tengan márgenes de mas de 3 mm, independientemente de otras características.

Resultados publicados en **Prog de Obs y Gin 2007 (6):342-351. Presentación del poster 4019 en el “29th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium 2006”, celebrada en San Antonio (Texas) December 14-17, 2006. [227].**

### 3.2.3. VARIABLES ANALIZADAS.

Se recogieron de forma prospectiva las variables que se detallan en las tablas 9, 10 y 11.

**Tabla 13.** Variables a estudio Ganglio centinela / Linfadenectomía

<i>EPIDEMIOLOGICAS</i>	<i>- Resultado AP en quirófano</i>
<i>Edad</i>	<i>- Linfadenectomías realizadas</i>
<i>Estado Menopáusico</i>	<i>- Falsos negativos</i>
<i>Antecedentes Familiares</i>	<i>TUMORALES</i>
<i>Antecedentes Personales</i>	<i>Tamaño</i>
<i>Menarquia</i>	<i>Anatomía -Patológica</i>
<i>Número embarazos</i>	<i>Grado histológico</i>
<i>Lactancia</i>	<i>INMUNOHISTOQUIMICA</i>
<i>ACO</i>	<i>Receptores estrógenos</i>
<i>THS</i>	<i>Receptores progesterona</i>
<i>CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICAS</i>	<i>HER2-NEU, MIB-1,p53</i>
<i>Motivo de consulta</i>	<i>COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS</i>
<i>Localización (mama, cuadrantes)</i>	<i>REVISIÓN POST-QUIRÚRGICA</i>
<i>Hallazgo mamográfico</i>	<i>TERAPÉUTICA</i>
<i>Modo diagnóstico</i>	<i>Quimioterapia</i>
<i>Resultados mamotomo</i>	<i>Radioterapia</i>
<i>Motivo biopsia con arpón</i>	<i>Mammosite</i>
<i>Multicentricidad/multifocalidad</i>	<i>Hormonoterapia</i>
<i>QUIRÚRGICAS Y TÉCNICAS</i>	<i>Neoadyuvancia</i>
<i>Fecha cirugía</i>	<i>MARCADORES TUMORALES</i>
<i>Tipo primera cirugía</i>	<i>Ca 125</i>
<i>Márgenes afectos</i>	<i>Ca 153</i>
<i>Tasa de detección</i>	
<i>- GC identificados en Med Nuclear</i>	
<i>- GC identificados en quirófano</i>	
<i>- Número de ganglios identificados</i>	



---

*Tabla 14.* Variables a estudio Lesiones no palpables ROLL

---

EPIDEMIOLOGICAS	QUIRÚRGICAS
Edad	Localización
Estado menopáusico	Tipo de cirugía
Antecedentes familiares	Número de intervenciones
Antecedentes personales	Tumor residual
Menarquia	Mammosite
Número embarazos	Márgenes de resección
MOTIVO DE CONSULTA	
MÉTODO DIAGNÓSTICO	
CARACTERÍSTICAS DE LA LESIÓN	
Tamaño	
Localización (mama, cuadrante)	
Lesión radiológica (Bi-rads)	
Anatomía Patológica	

---



---

*Tabla 15.* Estudio coste-económico

---

GC/ Linfadenectomía  
 ROLL/ Arpón

---

### **3.2.4. MÉTODO ESTADÍSTICO.**

Los datos de las diferentes variables analizadas se incluyeron en una base de datos excel y acces para su análisis posterior mediante el programa estadístico SPSS. 13.0.

Son estudios no longitudinales, aunque es un análisis prospectivo, ya que se planea recoger una variable en el futuro tras el inicio del estudio. El efecto se recoge en el futuro tras un momento “cero” que viene representado por el inicio, abril de 2006. El carácter prospectivo de una investigación facilita la estandarización de la recogida de la información, según la forma exigida en el protocolo. La población se selecciona por la exposición. Es un estudio con “sentido hacia delante” o forward design.

Los tests aplicados para analizar los datos se utilizan en función del tipo de variable estudiada. Para el análisis de la edad y tamaño tumoral, ambas cuantitativas, se empleó el test de Anova y para el estudio de las demás variables (motivo de consulta, grado histológico, tipo de cirugía, etc) todas ellas cualitativas, se empleó el test de Chi-cuadrado  $X^2$ . Se consideró significación estadística cuando el valor de p fue menor de 0.05.

## 4. RESULTADOS

### 4.1 RESULTADOS GANGLIO CENTINELA

#### ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LAS BIOPSIAS SELECTIVAS DEL GANGLIO CENTINELA EN EL HOSPITAL 12 DE OCTUBRE

Como ya se ha comentado en el capítulo de material y método, el total de mujeres a las que se le realizó biopsia selectiva del ganglio centinela fue de 219, durante el periodo comprendido entre Abril 2006 – Enero 2009.

##### 4.1.1.1. VARIABLES EPIDEMIOLÓGICAS:

##### 4.1.1.1.1. Edad:

La media de la edad de las pacientes operadas es de 58,94 años. El rango estaba comprendido entre (30,2 – 84,5).

Descriptivos				Estadístico	Error típ.
Edad	Media			58,9421	,90681
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior		57,1546	
		Límite superior		60,7296	
	Media recortada al 5%			59,1253	
	Mediana			61,4538	
	Varianza			175,152	
	Desv. típ.			13,23452	
	Mínimo			30,26	
	Máximo			84,52	
	Rango			54,26	
	Amplitud intercuartil			21,83	
	Asimetría			-,223	,167
	Curtosis			-,998	,332

Tabla 16. Edad

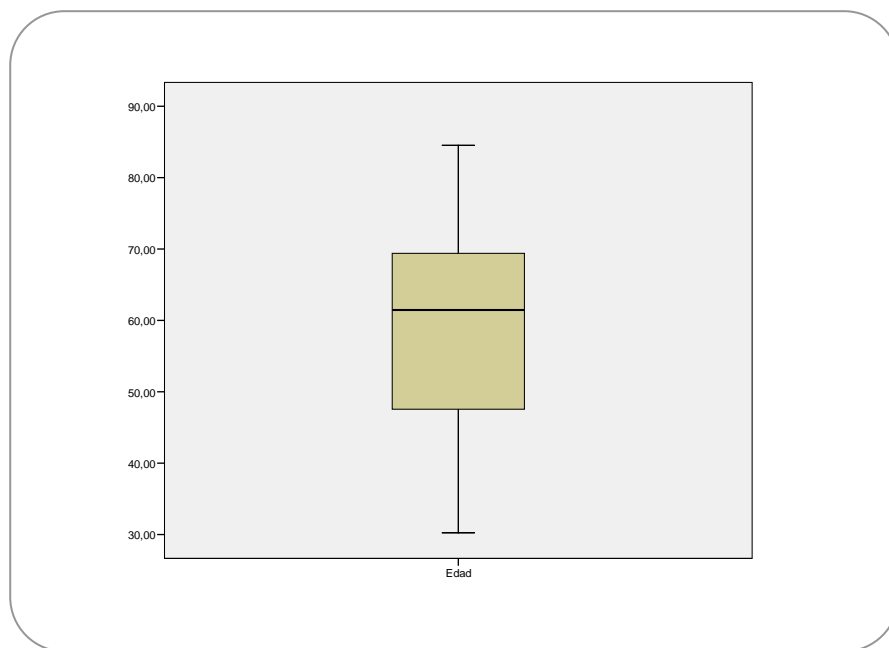


Figura 25. Edad.

#### 4.1.1.1.2. Estado menopáusico:

De nuestras pacientes sometidas a biopsia del ganglio centinela, más de la mitad (63,6%) de ellas, eran post-menopáusicas. Teniendo sólo una tercera parte del total menstruaciones en el momento del diagnóstico (36,4%).

Estado Menopáusico				
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válidos	Premenopáusica	79	36,1	36,4
	Postmenopáusica	138	63,0	63,6
	Total	217	99,1	100,0
Perdidos	Sistema	2	,9	
Total		219	100,0	

Tabla 17. Estado Menopáusico.

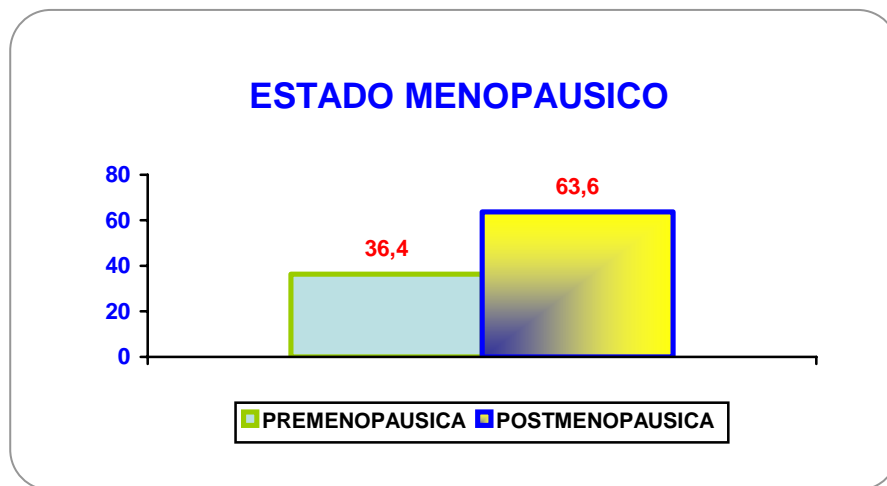


Figura 26. Estado Menopáusico.

#### 4.1.1.1.3. Antecedentes familiares:

La mayoría de las pacientes intervenidas (81,2%) no presentaban en el momento del diagnóstico ningún antecedente familiar, entendido como caso de cáncer de mama en un familiar de primer ó segundo grado. Casi una quinta parte (18,8%) de ellas en cambio sí que lo tenían.

Antec.Familiares				
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válidos	NO	177	80,8	81,2
	SI	41	18,7	18,8
	Total	218	99,5	100,0
Perdidos	Sistema	1	,5	
Total		219	100,0	

Tabla 18. Antecedentes Familiares.

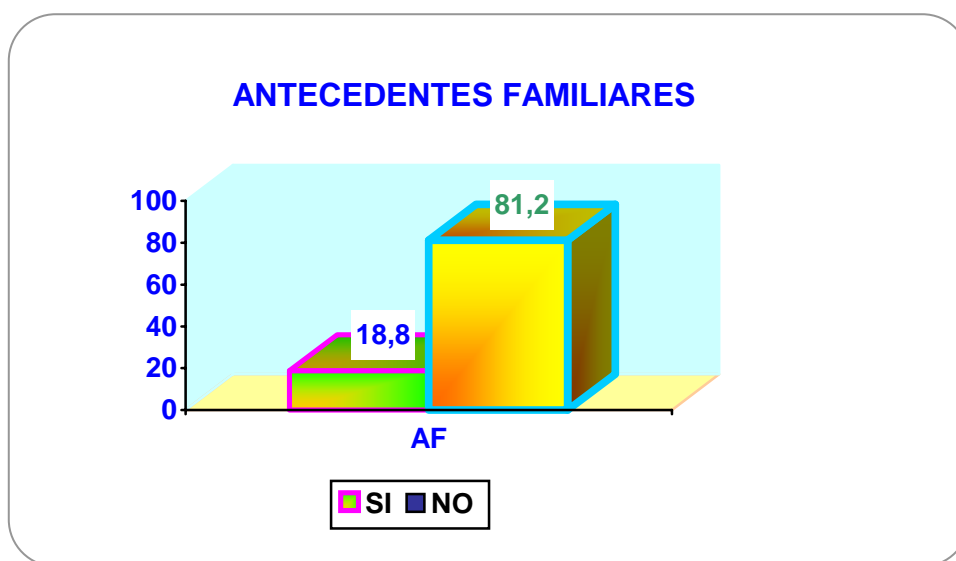


Figura 27. Antecedentes Familiares.

#### 4.1.1.1.4. Antecedentes personales:

Entendemos como antecedente personal, la existencia de una patología mamaria de carácter maligno, ya sea en esa mama ó en la contralateral. Excluimos a aquellas pacientes que presentaban antecedentes quirúrgicos de patología benigna de la mama. Casi 1 mujer de cada 9 presentaba este problema en la mama por primera vez, mientras que un 10% ya habían pasado por un proceso similar con anterioridad.

Antec Personales				
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válidos	NO	195	89,0	89,4
	SI	23	10,5	10,6
	Total	218	99,5	100,0
Perdidos	Sistema	1	,5	
Total		219	100,0	

Tabla 19. Antecedentes Personales.

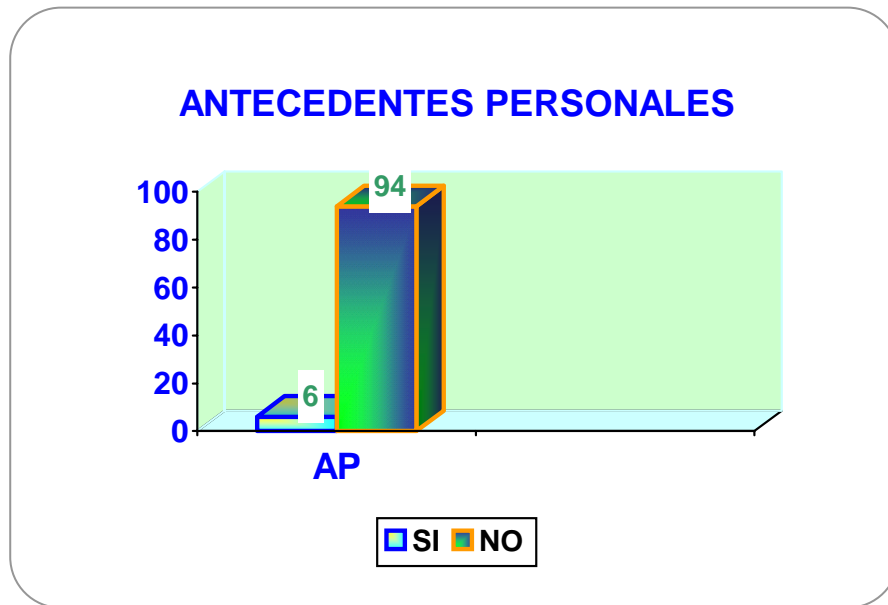


Figura 28. Antecedentes Personales.

#### 4.1.1.1.5. Menarquia:

La media de la edad de la primera menstruación era a los 12 años. Existiendo un rango comprendido entre 8-16 años de edad.

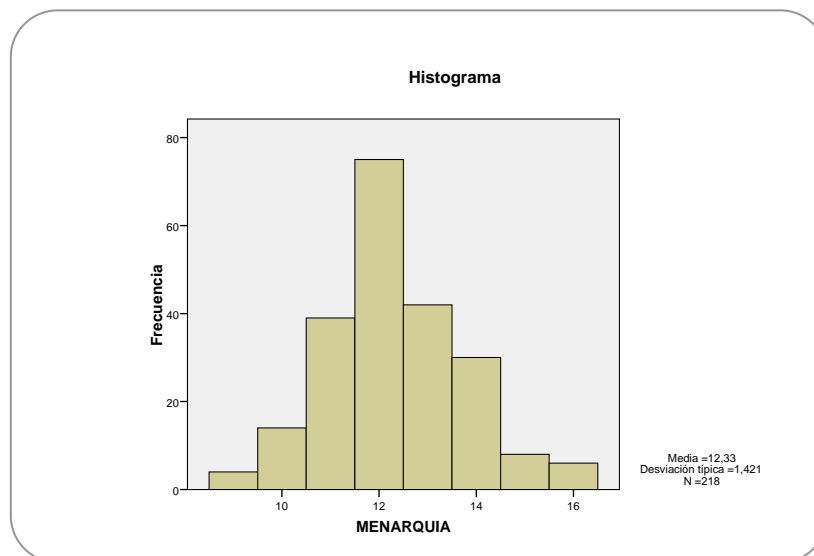


Figura 29. Menarquia.

4.1.1.1.6. Número de embarazos y paridad:

Estudiando la tasa de embarazos y paridad nos llama la atención que la media de embarazos estaba situada en 2,23 y la de partos con niños vivos en casa 1,87. El número de secundíparas / secundigestas es superior al de nuligestas/nulíparas.

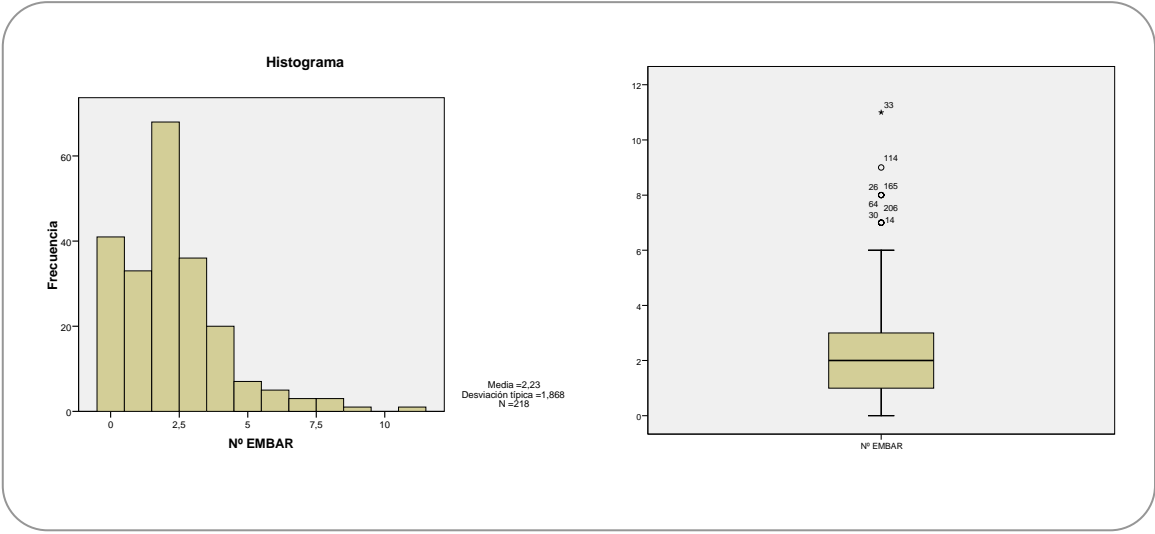


Figura 30 y 31. Número de embarazos.

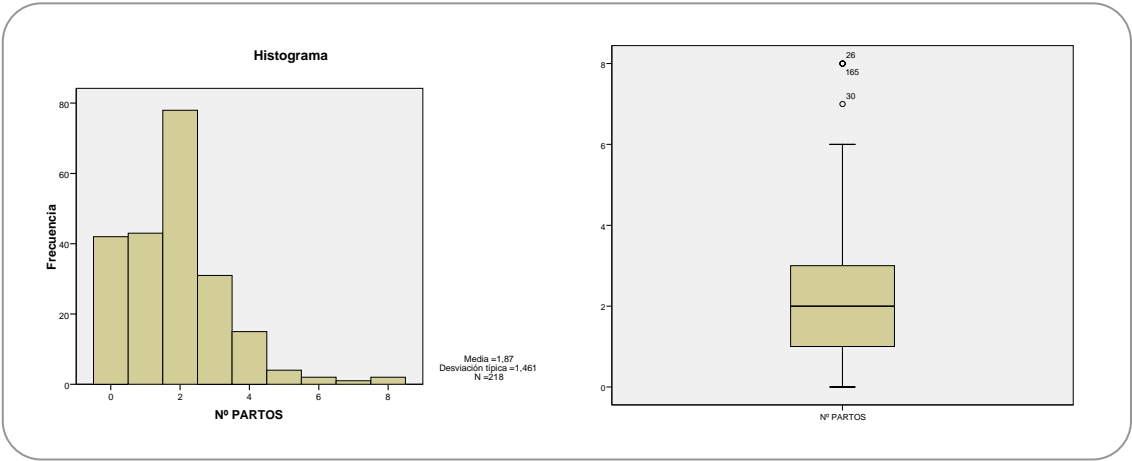


Figura 32 y 33. Paridad.



#### 4.1.1.1.7.1. Lactancia materna:

En relación al tipo de lactancia, 2/3 de las mujeres habían ofrecido a sus hijos lactancia materna, siendo sólo 1/3 de ellas las que lo habían alimentado mediante lactancia artificial.

Lactancia Materna				
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válidos	NO	69	31,5	31,7
	SI	149	68,0	68,3
	Total	218	99,5	100,0
Perdidos	Sistema	1	,5	
Total		219	100,0	

Tabla 20. Lactancia Materna.

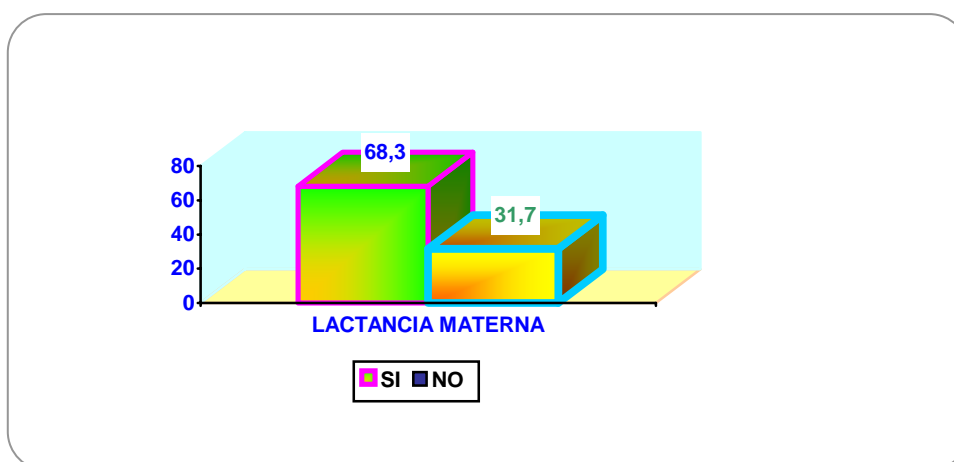


Figura 34. Lactancia Materna.

#### 4.1.1.1.8. Anticonceptivos orales y terapia hormonal sustitutiva:

Son dos variables que por el gran número de pérdidas no pudimos extraer conclusiones.

#### **4.1.1.2. VARIABLES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICAS:**

##### **4.1.1.2.1. Motivo de consulta:**

A pesar de las campañas de cribado, del avance en los métodos diagnósticos y la concienciación de la población, más de la mitad de las pacientes (58,3%) acudían a la consulta por haberse notado un nódulo, ya sea ellas en su autoexploración ó bien su médico de familia. Sólo un 40,8 % eran pacientes asintomáticas remitidas a la consulta por un hallazgo mamográfico, desde un programa de screening ó por un despistaje oportunista. Un mínimo porcentaje era remitido de otras especialidades como pueden ser oncología médica o cirugía general.

Tabla 21. Motivo de consulta

	N	%
Hallazgo radiológico	127	58,3
Nódulo palpable	89	40,6
Otros	2	1,0

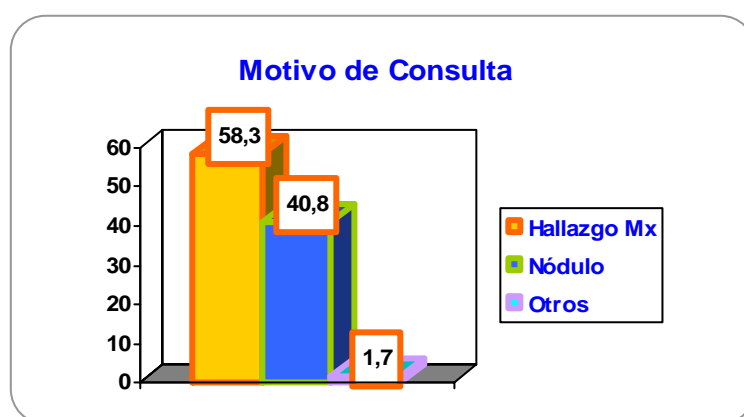


Figura 35. Motivo de Consulta.

**4.1.1.2.2. Localización:**

Se aprecia de una forma significativa el predominio izquierdo sobre el derecho en la localización de las lesiones mamarias (83,3% vs 16,7%). De la misma forma, haciendo distribución por cuadrantes, en el cuadrante supero-externo se asientan casi la mitad de las lesiones (46,3%).

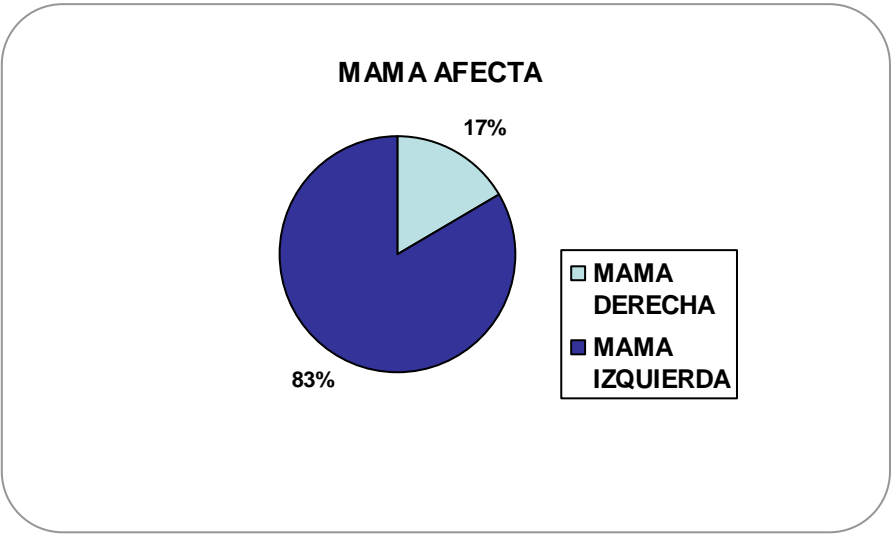


Figura 36. Mama afecta.

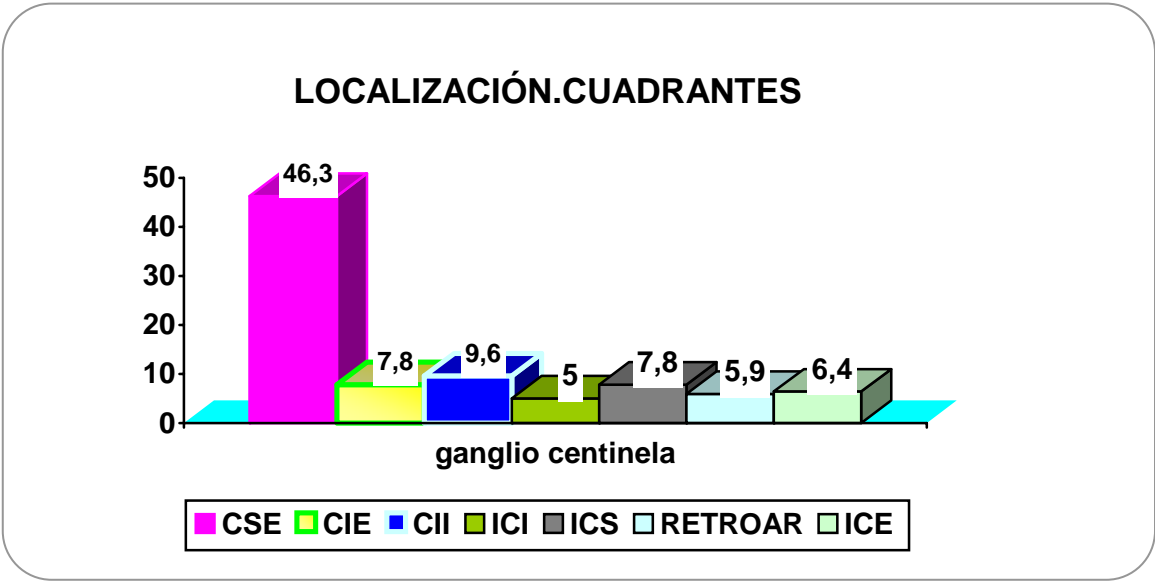


Figura 37. Localización. Cuadrantes.

#### 4.1.1.2.3. Hallazgos radiológicos:

La lesión radiológica más frecuentemente encontrada es el nódulo palpable, que suele coincidir con aquellas pacientes que consultan por lesión palpable. En segundo lugar encontramos las microcalcificaciones que suelen apreciarse a pacientes asintomáticas que acuden a un control.

MAMO/ECO				
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válidos	Nódulo	151	68,9	69,3
	Microcalcificaciones	50	22,8	22,9
	Densidad Asimétrica	16	7,3	7,3
	Total	218	99,5	100,0
Perdidos	Sistema	1	,5	
Total		219	100,0	

Tabla 22. Mamo/ Eco.

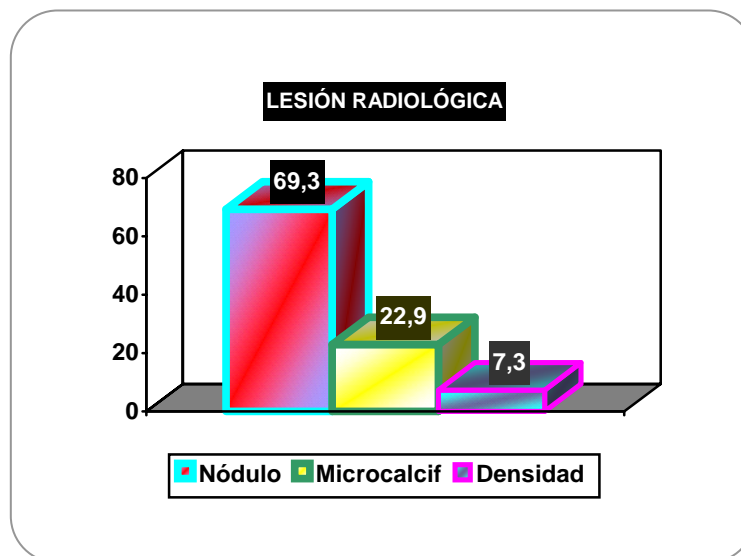


Figura 38. Lesión Radiológica.

#### 4.1.1.2.4. Método diagnóstico:

En todas las pacientes que acudieron a la consulta por **masa palpable** se practicó una biopsia con aguja gruesa para poder tener un estudio histológico, excepto en las que tenían problemas de coagulación, que fueron intervenidas en quirófano con un diagnóstico de sospecha sin confirmación previa. En éstas se realizó un estudio intraoperatorio o un análisis diferido en las que no se quería prolongar el tiempo quirúrgico o la sospecha de malignidad era baja. En aquellas pacientes con lesión palpable diagnosticadas previamente por BAG se realizó una biopsia intraoperatoria de bordes para confirmar los márgenes de seguridad.

En los casos de **lesiones no palpables**, que por lo general eran pacientes asintomáticas, se practicó una biopsia guiada con arpón, hasta que en el año 2008 se introdujo en la práctica clínica diaria la técnica de Roll.

En los últimos años también se ha introducido en nuestro protocolo asistencial, la biopsia por vacío bajo control radiológico (mamotomo).

Tabla 23. Método de diagnóstico

	N	%
Arpón	48	22,0
BAG	101	46,3
Mamotomo	30	13,8
Biopsia intraoperatoria	24	11,0
Biopsia diferida	12	5,5

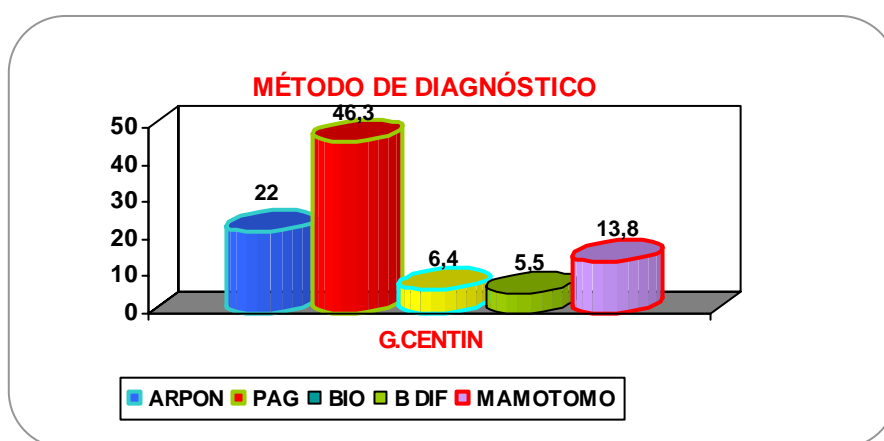


Figura 39. Método de Diagnóstico.

#### 4.1.1.2.5. Indicaciones de la biopsia guiada con arpón:

La indicación más frecuente para realizar una biopsia guiada con arpón fue el hallazgo de un nódulo no palpable, con frecuencia espiculado y con microcalcificaciones en su interior, el segundo hallazgo por orden de frecuencia fueron las microcalcificaciones aisladas.

Tabla 24. Indicaciones de la biopsia con arpón

	N	%
Microcalcificaciones	11	21,6
Nódulo	30	68,8
Microcalcificaciones+ nódulo	6	11,8
Densidad asimétrica	4	7,8

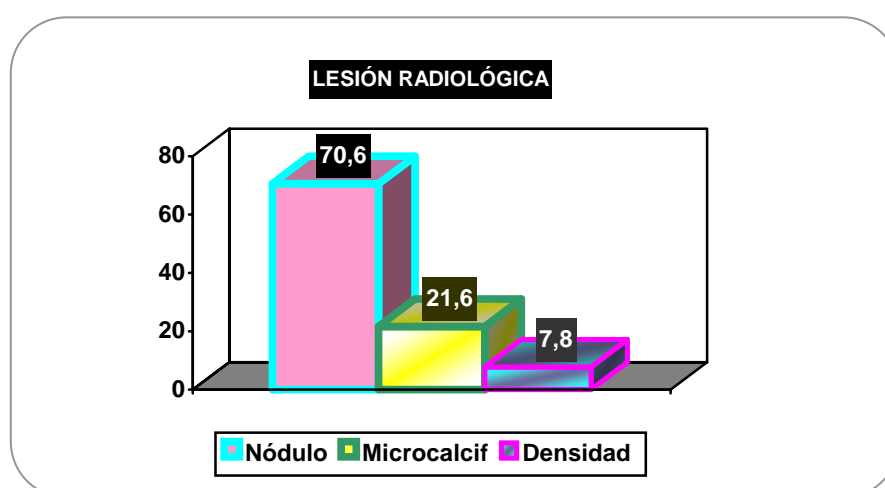


Figura 40. Lesión Radiológica.

#### 4.1.1.2.6. Biopsia con mamotomo:

La biopsia con mamotomo tiene muchas ventajas, ya que las pacientes con resultado de cáncer infiltrante e in situ iban a quirófano con el diagnóstico histológico y la estrategia quirúrgica establecida, con la consiguiente disminución del número de cirugías a practicar, necesitando así de una intervención quirúrgica menos.

Cuando el diagnóstico era de benignidad se tranquilizaba a la paciente y en muchos casos se evitaba una intervención quirúrgica y, por tanto, sus riesgos, hecho que no ocurría con el arpón. Por lo que con la introducción de aquella técnica, hizo que disminuyera considerablemente el número de biopsia guiadas con arpón para llegar al diagnóstico histológico.

Hay que resaltar que la biopsia con mamotomo comenzó a utilizarse en nuestro Hospital de forma sistemática en Julio del 2006, por lo que no estuvo accesible durante todo el periodo del estudio.

Tabla 25. Resultado mamotomo

	N	%
Ca Ductal Infiltrante	35	77,8
Ca Loulillar Infiltrante	6	13,3
Ca Ductal in situ	3	6,7
Hiperplasia ductal atípica	1	2,2

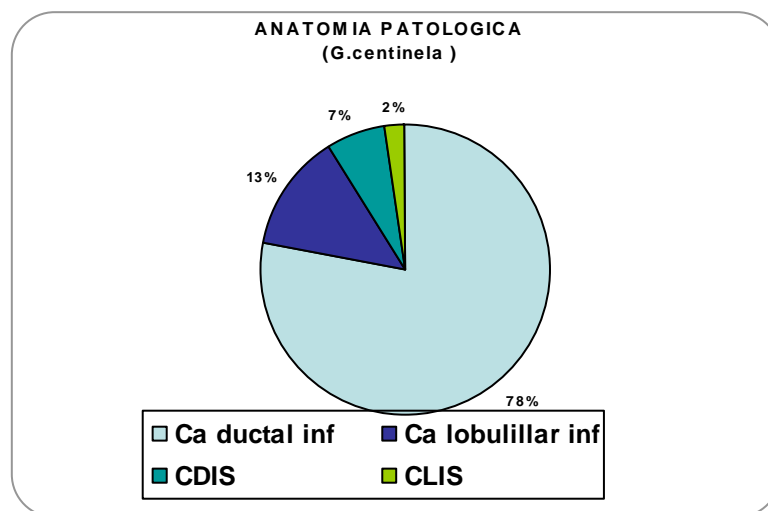
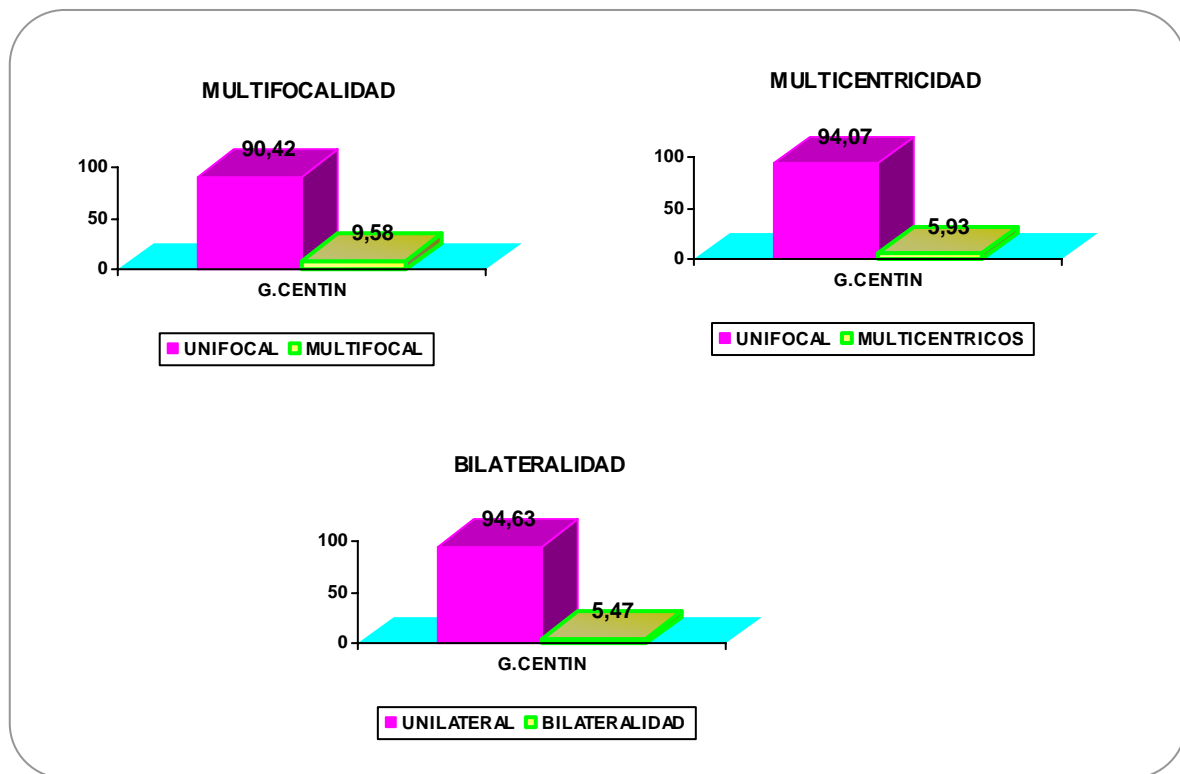


Figura 41. Anatomía-Patologica.

#### 4.1.1.2.7. Multifocalidad/Multicentricidad / Bilateralidad:

Encontramos 21 casos de tumores multifocales (9,58%) y 13 casos de tumores multicéntricos (5,93%). Se realizó tratamiento radical en todos los casos de tumores multicéntricos y en algunos de los multifocales.

En relación a la bilateralidad, se observó en 12 pacientes (5,47%), en 7 de ellas eran metacrónicos y en 5 sincrónicos.



Figuras 42,43 y 44. Multifocalidad. Multicentricidad. Bilateralidad.



#### 4.1.1.2.8. Estadio prequirúrgico:

Gracias al avance en las técnicas diagnósticas y a la mayor concienciación de la población, la mayoría de las pacientes que acudieron a la consulta, lo hicieron en un estadio prequirúrgico T1 ( 69,7%), siendo poco frecuentes los casos en los que el estadio fue localmente avanzado (1,4%).

Tabla 26. Estadio prequirúrgico

	N	%
T1a	12	5,5
T1b	65	29,8
T1c	75	34,4
T2	63	28,9
T3	3	1,4
T4	0	0,0

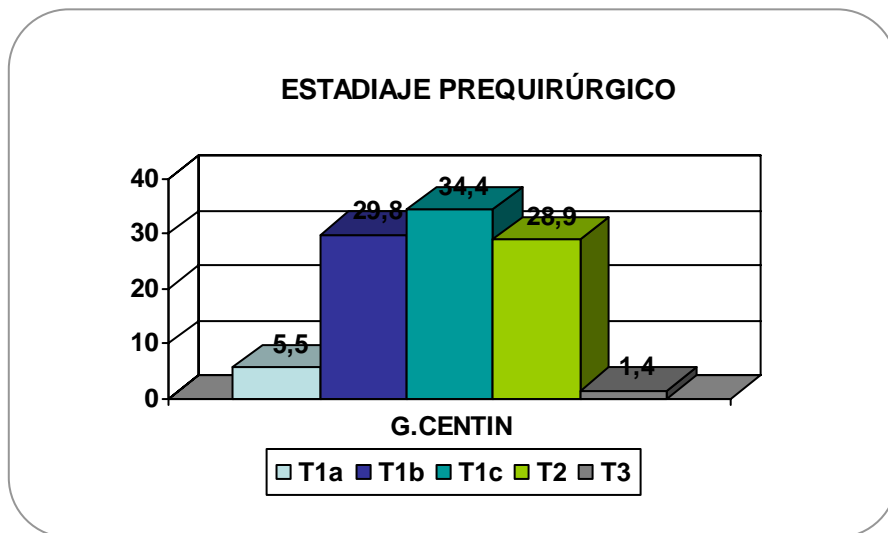


Figura 45. Estadiaje Prequirúrgico.

#### **4.1.1.3. VARIABLES QUIRÚRGICAS Y TÉCNICAS:**

##### **4.1.1.3.1. Tipo de primera cirugía sobre la mama:**

Con las campañas de cribado, en los últimos años se observa un aumento en el diagnóstico de lesiones en estadios precoces que, junto a la introducción de la RMN en el diagnóstico de cáncer de mama y en su multicentricidad y multifocalidad, hacen posible que cada vez con más frecuencia se pueda ofrecer a las pacientes un tratamiento conservador de cáncer de mama sin que ello se asocie a un aumento de las recidivas locales, y aunque sea preciso acompañar siempre a tratamiento con radioterapia en el lecho quirúrgico.

En la actualidad, hay que justificar la práctica de una mastectomía de entrada y en estos casos siempre que no esté contraindicada se debe ofrecer una reconstrucción ya sea de forma inmediata ó diferida.

**Tipo de primera cirugía sobre la mama**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válidos	Tumorectomía	173	79,0	79,7
	Mastectomía	44	20,1	20,3
	Total	217	99,1	100,0
Perdidos	Sistema	2	,9	
Total		219	100,0	

Tabla 27. Tipo Cirugía.

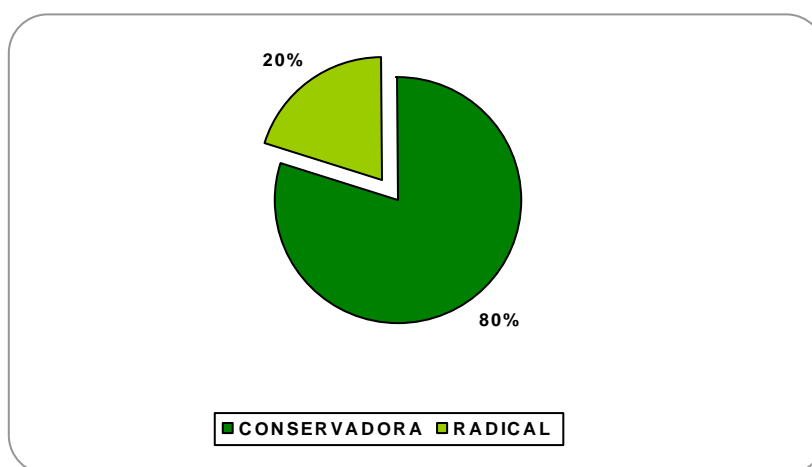


Figura 46. Tipo Cirugía.

#### 4.1.1.3.2. Márgenes quirúrgicos:

Una vez analizada la pieza se procedió al estudio de los márgenes quirúrgicos. En nuestro estudio hubo un alto porcentaje de bordes libres (74,42%) es decir, en estos casos la lesión tumoral se encontraba a una distancia mayor de un centímetro. En un 8,22% no se encontró afectación, pero los márgenes fueron considerados escasos, es decir a menos de un centímetro. En el 17,35% restante los bordes quirúrgicos estaban afectados por lo que se ampliaron en el mismo acto quirúrgico o en un segundo tiempo, tras finalizar el estudio histológico en diferido.

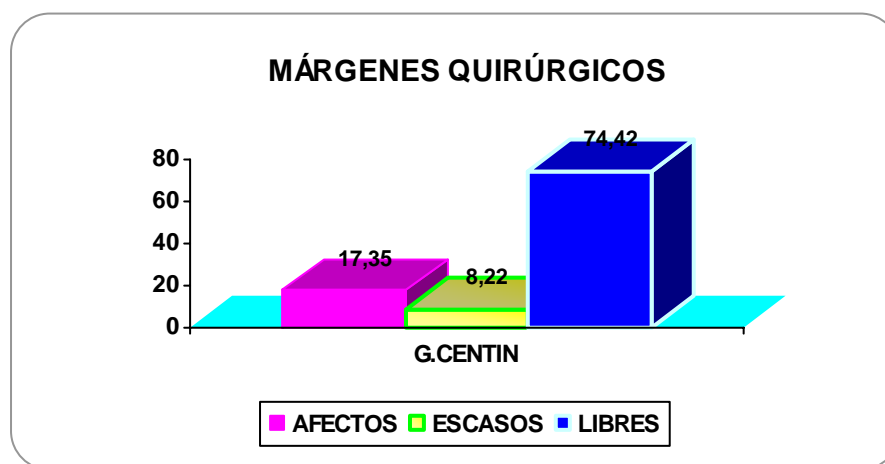


Figura 47. Márgenes Quirúrgicos.

#### 4.1.1.3.3. Reintervenciones:

Las 38 pacientes que presentaron afectación de bordes (17,35%) y 11 de las 18 que éstos fueron escasos fueron reintervenidas, lo que representó un 22,7% de reintervenciones. En la mayoría de estas pacientes (68,35%) se realizó ampliación de la tumorectomía. Con el resto fue preciso practicar una mastectomía. En 3 de las pacientes en las que se amplió la extirpación tumoral fue necesario realizar una tercera ampliación, porque la paciente no deseaba una cirugía radical o porque el tamaño mamario lo permitía. Es interesante señalar que sólo en 5 casos (10,2%) se encontró tumor residual en la pieza quirúrgica.

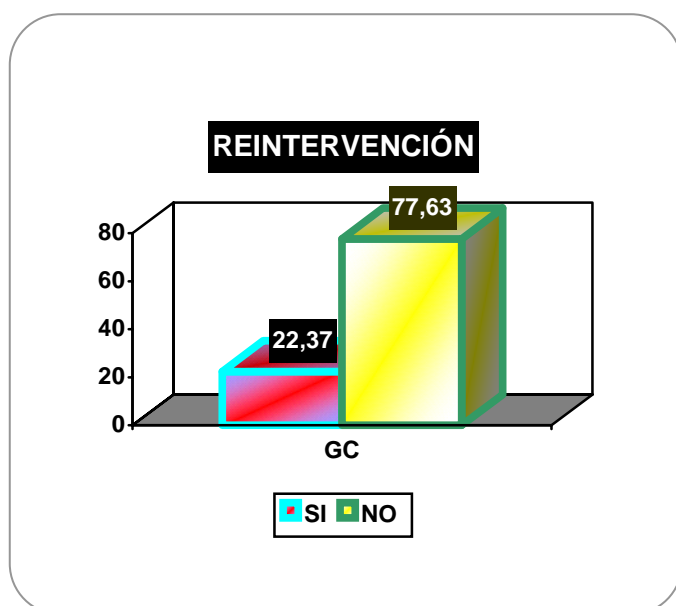


Figura 48. Reintervenciones.

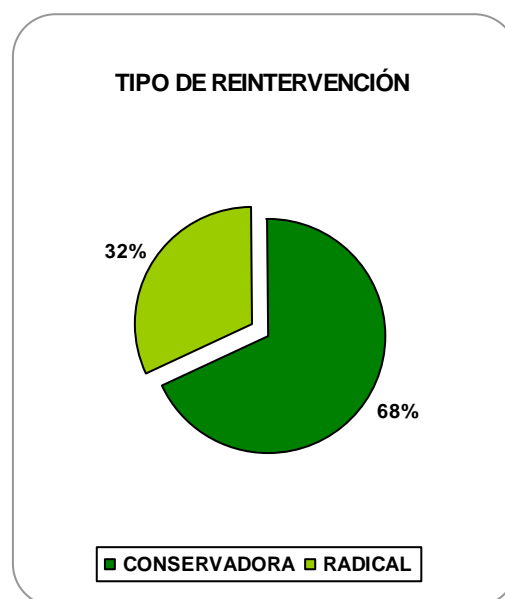


Figura 49. Tipo Reintervención.

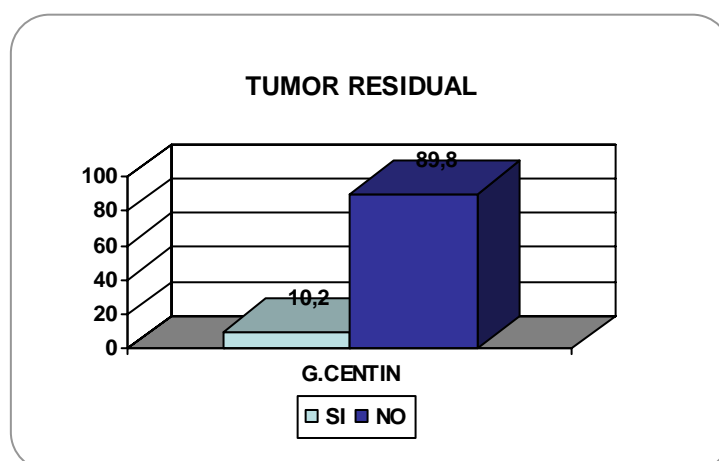


Figura 50. Tumor Residual.

#### 4.1.1.3.4. Tasa de detección:

##### 4.1.1.3.4.1. Tasa de detección en medicina nuclear:

De un total de 218 casos sólo en uno (0,5%) no se consiguió la correcta identificación del ganglio centinela en medicina nuclear. Por lo que fue necesario realizar vaciamiento axilar completo. En estos casos, la no identificación del ganglio suele ir asociado a una

axila positiva que bloquea el paso del radiotrazador. En esta paciente, de 8 ganglios extirpados uno, era positivo.

**GC DETECTADOS**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válidos	No	1	,5	,5
	Si	217	99,1	99,5
	Total	218	99,5	100,0
Perdidos	Sistema	1	,5	
Total		219	100,0	

Tabla 28. GC Detectados.

#### 4.1.1.3.4.2. Ganglios identificados en quirófano:

En este apartado se incluyeron los casos en los que los ganglios son identificados en el servicio de medicina nuclear y en la linfogammagrafía preoperatoria pero que en el quirófano no se logran localizar y, por lo tanto, hay que completar el vaciamiento axilar para una correcta estadificación. En nuestro estudio hubo 3 casos en los que se dio esta circunstancia. En dos de ellos, las pacientes tenían una axila infiltrada por carcinoma y en el otro no había afectación.

**GC Identificados en la cirugía**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válidos	0	3	1,4	1,4
	Si	214	97,7	98,6
	Total	217	99,1	100,0
Perdidos	Sistema	2	,9	
Total		219	100,0	

Tabla 29. GC Identificados en Quirófano.

#### 4.1.1.3.4.3. Número de ganglios identificados:

El concepto de ganglio centinela en singular no es lo más frecuente, ya que la media de ganglios centinelas identificados es de 2,23 y con una mediana de 2,0 y un rango que se situó entre 0-10.

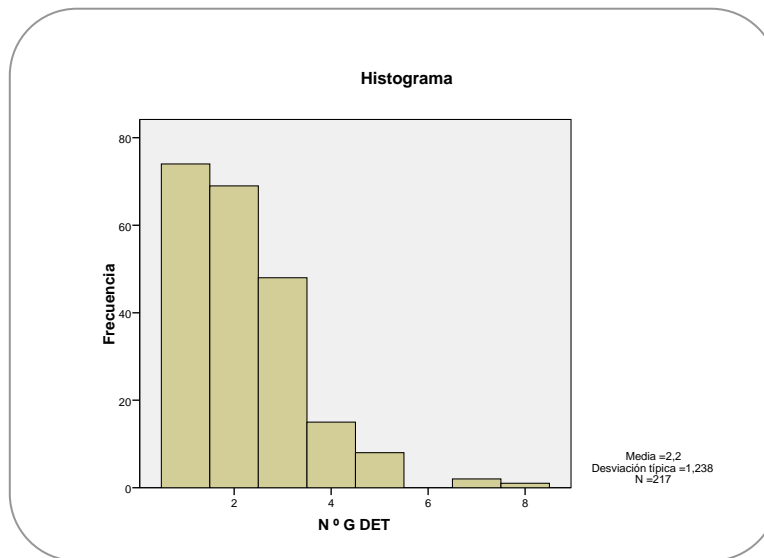


Figura 51. Número de Ganglios detectados.

#### 4.1.1.3.4.4. Estudio intraoperatorio de los ganglios centinela:

En todas las pacientes a las que se realizó una biopsia selectiva del ganglio centinela, se practicó el estudio intraoperatorio del mismo y en caso de positividad se completó, en el mismo acto quirúrgico, el vaciamiento axilar. En nuestro estudio se beneficiaron de la técnica un 84,2%. En estas pacientes, por tanto, se evitó la morbilidad a corto y largo plazo, asociada a la linfadenectomía. En el resto de las mujeres (15,8%) tras la biopsia selectiva del ganglio centinela se practicó una linfadenectomía.

Se realizaron 41 linfadenectomías (18,7%), que fueron todos los casos de ganglio centinela en los que en el estudio intraoperatorio se diagnosticó la presencia de metástasis y también en los que en el estudio histológico diferido se identificaron

células malignas y por tanto se trataba de falsos negativos del estudio intraoperatorio. La linfadenectomía, en estos casos, se realizó en un segundo tiempo quirúrgico.

La media de ganglios extirpados fue de 13,34%. Sólo en 7 casos (17%) el número fue inferior de 10. En el resto de las pacientes (83%), la linfadenectomía fue considerada satisfactoria, incluso en un 43.9% se extirparon más de 15 ganglios.

Resultado BIO G.Centinela				
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válidos	Negativo	181	82,6	84,2
	Positivo	34	15,5	15,8
	Total	215	98,2	100,0
Perdidos	Sistema	4	1,8	
Total		219	100,0	

Tabla 30. Resultado BIO GC.

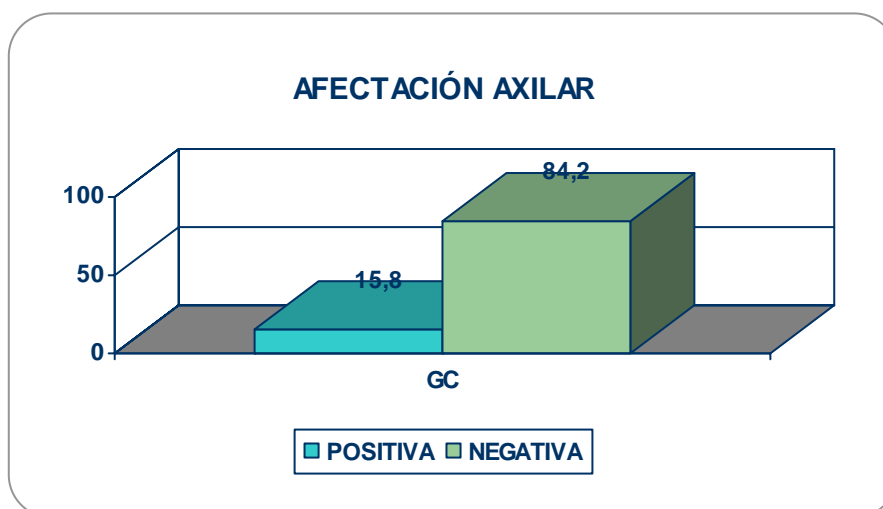


Figura 52. Afectación Axilar.

#### 4.1.1.3.4.5. Falsos negativos:

Se obtuvieron un total de 9 casos de falsos negativos (4,1%). En todos ellos se efectuó un vaciamiento axilar en un segundo tiempo quirúrgico y los resultados fueron los siguientes: en 4 (44,4%) sólo resultó positivo el ganglio centinela. En otros 2 casos (22,2%) se aisló un solo ganglio positivo distinto del ganglio centinela, en los 3 casos restantes (33,3%) los ganglios centinelas fueron informados como negativos y en estudio diferido ulterior, 2 de ellos presentaban afectación, hecho que no se observó en ninguno de los ganlios extraídos tras el vaciamiento axilar completo.

Tabla 31. Falsos negativos.

N	%	Descripción
4	44,4	Sólo positivo el ganglio centinela
2	22,2	Positivo otro ganglio además del centinela
3	33,3	3 gc aislados bio neg, dif 2+/ 3, únicos +



#### **4.1.1.4. VARIABLES RELATIVAS AL TUMOR:**

##### **4.1.1.4.1. Tamaño tumoral:**

La media del tamaño tumoral, objetivable en el estudio anatómo-patológico de la pieza, fue de 1,79cm y la mediana de 1,5cm. El rango estaba comprendido entre 0,2cm y 6cm.

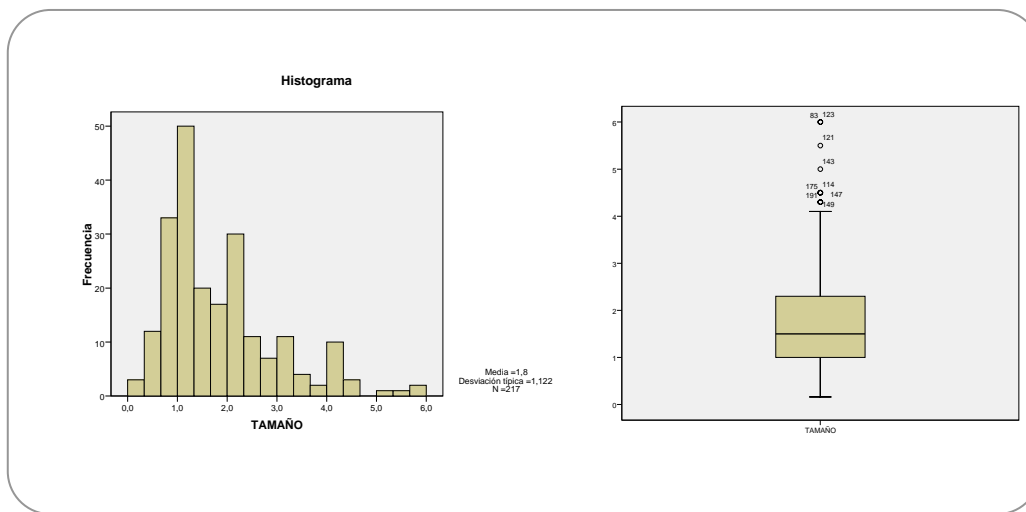


Figura 53 y 54. Tamaño tumoral.

##### **4.1.1.4.2. Anatomía – Patológica:**

Se realizó estudio anatómo-patológico de todas las piezas quirúrgicas, ya fuera de forma diferida de entrada o mediante un estudio intraoperatorio seguido de una segunda lectura en diferido. Se diagnosticó una gran variedad de subtipos histológicos. No obstante, al igual que se publica en la literatura, el carcinoma ductal infiltrante aislado o asociado a otro subtipo como el carcinoma in situ, fue el más frecuente. En frecuencia le siguieron el lobulillar infiltrante y el carcinoma ductal in situ. Con la actual clasificación, el hallazgo aislado de “carcinoma lobulillar in situ” no se considera una lesión maligna sino un marcador de riesgo. En el subgrupo de otros se incluyeron: el carcinoma papilar, carcinoma medular, carcinoma coloide, etc. Todos ellos poco frecuentes.

Tabla 32. Histología principal

	N	%
Ca Ducta infiltrante	170	78
Ca Lobulillar infiltrante	19	8,7
Ca Ductal in situ	15	6,9
Ca Coloide	4	1,8
Hiperplasia ductal atípica	4	1,8
No restos tumorales	4	1,8
Ca Papilar	2	0,9

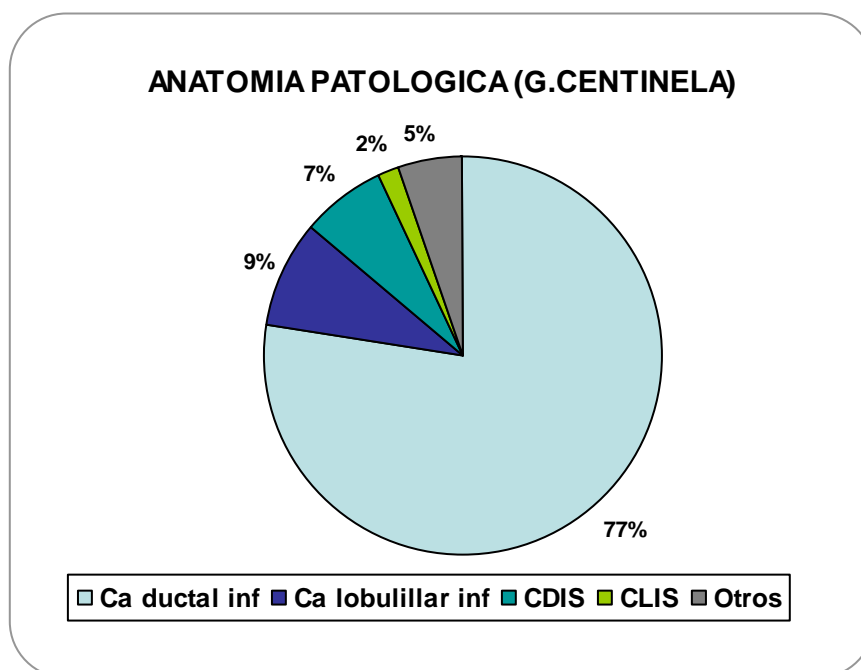


Figura 55. Anatomía-Patològica.

#### 4.1.1.4.3. Grado histológico:

En el análisis del grado histológico de las lesiones, se encontró que sólo una cuarta parte de los tumores eran indiferenciados, por tanto, la mayoría (76,5%) fueron catalogados como moderadamente diferenciados.

Grado Histológico				
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válidos	Grado I	44	20,1	20,3
	Grado II	122	55,7	56,2
	Grado III	51	23,3	23,5
	Total	217	99,1	100,0
Perdidos	Sistema	2	,9	
Total		219	100,0	

Tabla 33. Grado Histológico.

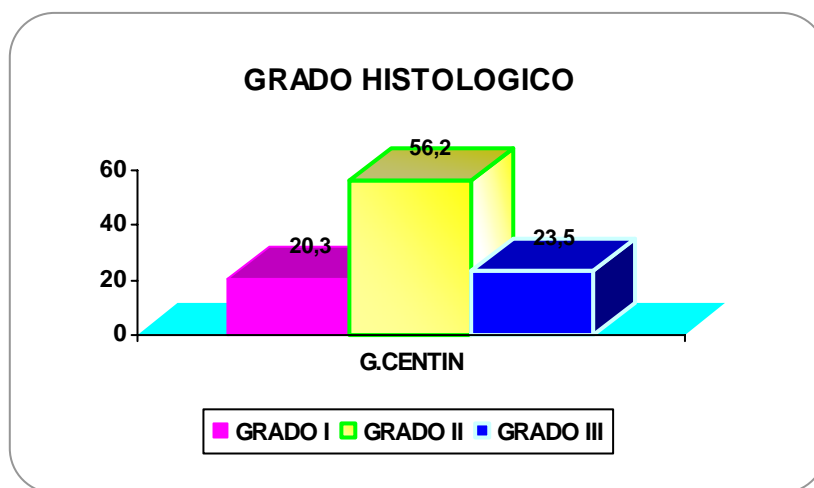


Figura 56. Grado Histológico.

#### **4.1.1.5. INMUNOHISTOQUÍMICA:**

##### **4.1.1.5.1. Receptores hormonales:**

En el estudio inmunohistoquímico de los receptores hormonales se objetivó que el grupo Luminal A, según la nueva clasificación, es el más frecuente. La positividad para los receptores estrogénicos fue del 82,6%, porcentaje que desciende al 73,4% para los receptores de progesterona. El subtipo denominado “triple negativo”, que tiene mayor agresividad, es el menos frecuente. En nuestro estudio se encontró en menos del 15% de los casos. Todas las pacientes con receptores positivos, ya fueran de estrógenos o progesterona recibieron hormonoterapia, de un tipo u otro en función de su estado menopáusico.

Receptor Estrogénico				
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válidos	Negativo	38	17,4	17,4
	Positivo	180	82,2	82,6
	Total	218	99,5	100,0
Perdidos	Sistema	1	,5	
Total		219	100,0	

Tabla 34. Receptor Estrogénico.

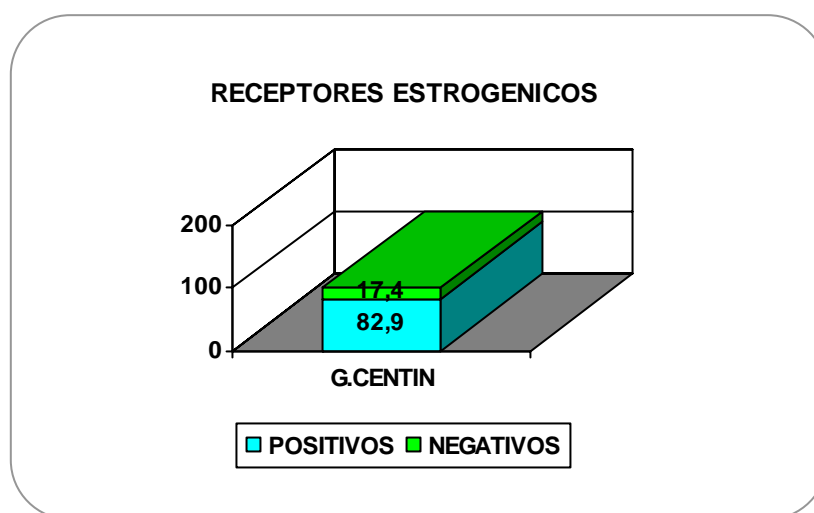


Figura 57. Receptor Estrogénico

Receptor Progesterona				
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válidos	Negativo	58	26,5	26,6
	Positivo	160	73,1	73,4
	Total	218	99,5	100,0
Perdidos	Sistema	1	,5	
Total		219	100,0	

Tabla 35.Receptores Progesterona.

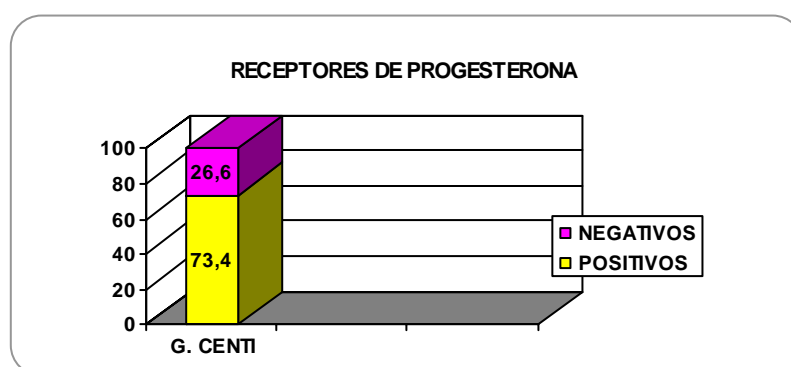


Figura 58. Receptores Progesterona.

#### 4.1.1.5.2. Her2-neu:

Con el análisis del Cerb-B2, existe una nueva diana terapéutica para aquellas mujeres con sobreexpresión del Cerb-B2. En nuestro estudio el 45,9% de ellas presentaron positividad (grado 3 ó grado 2 comprobado por FISH) para dicha molécula. Éstas pacientes, en función de otras variables, pudieron ser tratadas con Herceptin.

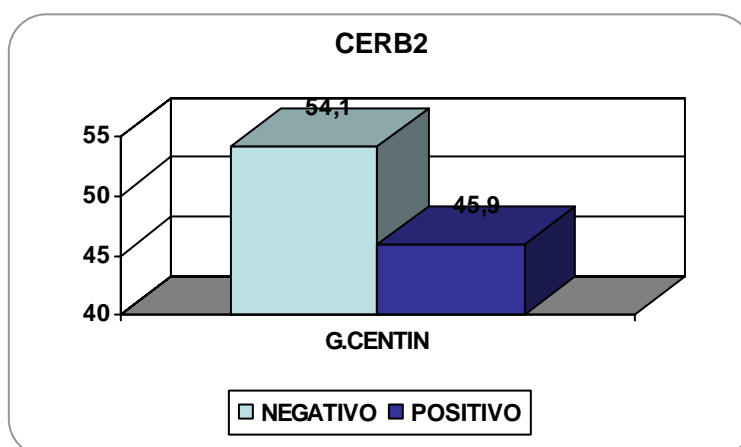


Figura 59. Cerb2.

#### **4.1.1.5.3. MIB- 1 y p53:**

Estas dos moléculas también son estudiadas y contabilizadas en nuestro estudio. Ambas guardan una relación directamente proporcional al grado de agresividad del tumor.

#### **4.1.1.6. COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS:**

##### **4.1.1.6.1. Complicaciones:**

La cirugía de la patología mamaria se incluye dentro de las consideradas como limpias, por lo que las complicaciones quirúrgicas suelen ser raras. En nuestro estudio, la incidencia de complicaciones fue muy bajo, tan sólo 8 pacientes presentaron algún tipo de problema (3.65%).

El hematoma fue la complicación más frecuente, a pesar de lo cual sólo se presentó en 6 mujeres y representó el 75% de todas las complicaciones. En la mayoría de estas pacientes (83,3%) se resolvió espontáneamente, sin requerir reintervención. En otra mujer se observó una complicación anestésica y, por último, en otro caso (12,5%) se diagnosticó una infección en el postoperatorio inmediato que se resolvió con éxito con tratamiento antibiótico administrado por vía intravenosa.

#### **4.1.1.7. REVISIONES POSTQUIRÚRGICA:**

##### **4.1.1.7.1. Revisión:**

Las pacientes que no presentaron complicaciones en el acto quirúrgico (96,35%) tampoco las tuvo posteriormente. Y todas las que las presentaron (3,65%) tuvieron una evolución satisfactoria.

#### **4.1.1.8. VARIABLES TERAPÉUTICAS:**

##### **4.1.1.8.1. Quimioterapia:**

Después de la cirugía, el 65,6% de los pacientes recibieron quimioterapia. El resto (34,4%) no la precisaron.

Quimioterapia				
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válidos	No	75	34,1	34,4
	Si	143	65,0	65,6
	Total	218	99,1	100,0
Perdidos	Sistema	2	,9	
Total		220	100,0	

Tabla 36. Quimioterapia.

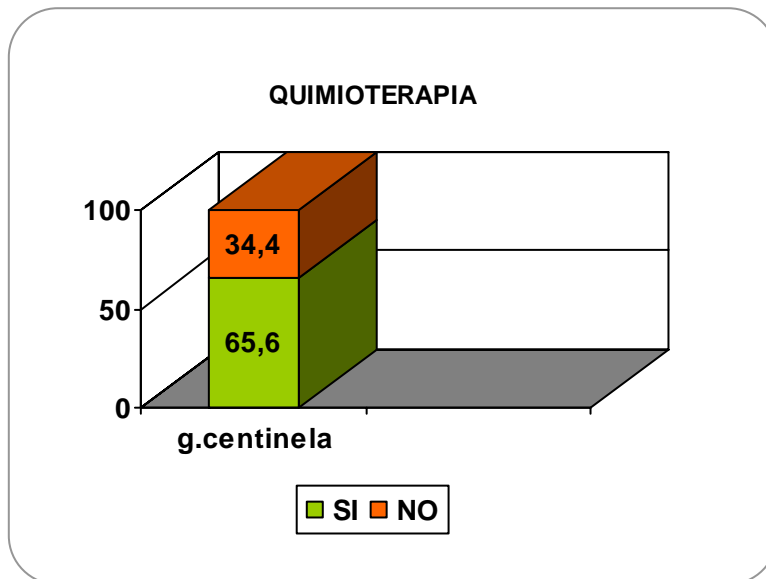


Figura 60. Quimioterapia.

#### 4.1.1.8.2. Radioterapia:

El 83,5% de las pacientes recibieron radioterapia externa sobre el lecho quirúrgico.

Tabla 37. Radioterapia		
	N	%
Si	186	83,5
No	33	16,5

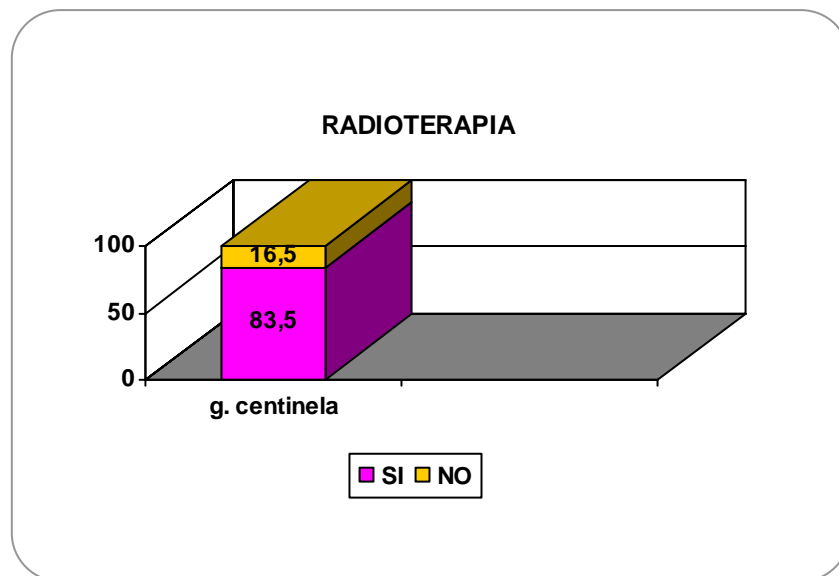


Figura 34. Radioterapia.

En 9 mujeres (4,1%) se hizo radioterapia parcial de la mama previa colocación del mammosite, dispositivo que permite realizar esta técnica de radioterapia. Todos los casos cumplían los criterios de inclusión y en ninguna de las 9 pacientes se ha observado recidiva local hasta la fecha que se concluyó el estudio.



#### 4.1.1.8.3. Hormonoterapia:

Como complemento a los tratamientos anteriores, el 81,2% de las pacientes recibieron hormonoterapia. Todas ellas, tenían receptores estrogénicos / progesterona positivos, o alguno de los dos.

Del total de pacientes que recibieron hormonoterapia, un 66,1% recibió inhibidores de la aromatasa, todas ellas post-menopáusicas, mientras que el resto se trató con tamoxifeno, en la mayoría de los casos eran premenopáusicas y sólo una minoría ya había superado la menopausia y presentaban alguna contraindicación.

Hormonoterapia				
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válidos	No	41	18,6	18,8
	Si	177	80,5	81,2
	Total	218	99,1	100,0
Perdidos	Sistema	2	,9	
Total		220	100,0	

Tabla 38. Hormonoterapia.

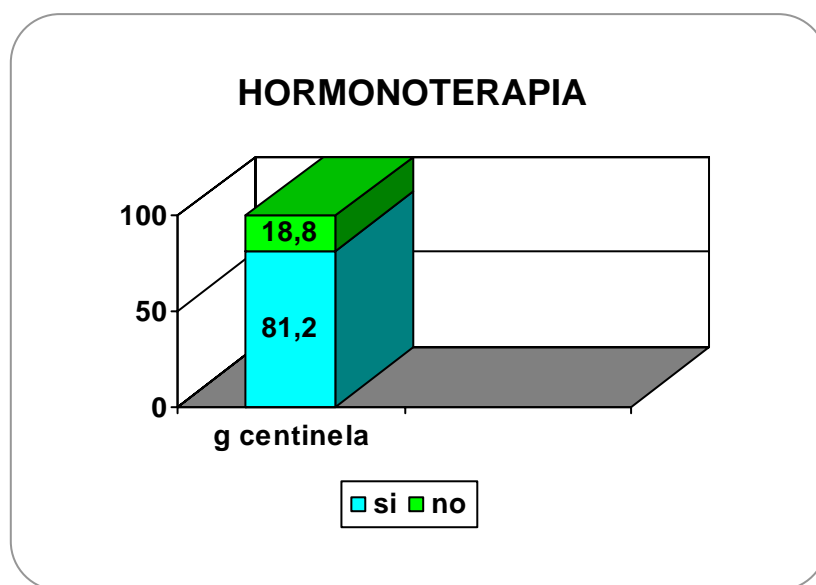


Figura 60. Hormonoterapia.

Tipo Hormonoterapia				
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válidos	Tamoxifeno	60	27,3	33,9
	Inhibidores	117	53,2	66,1
	Total	177	80,5	100,0
Perdidos	Sistema	43	19,5	
Total		220	100,0	

Tabla 39. Tipo Hormonoterapia.

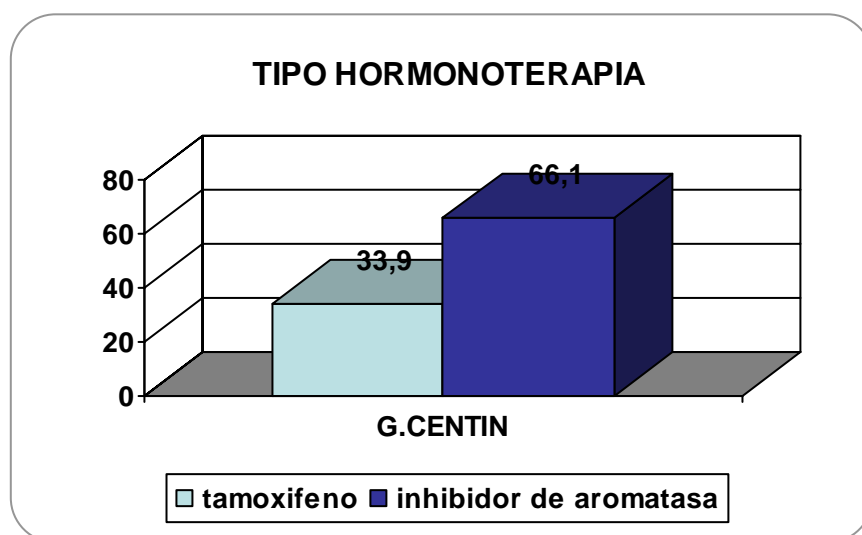


Figura 61. Tipo Hormonoterapia.

#### 4.1.1.8.4. Quimioterapia neoadyuvante:

En los últimos años ha surgido el concepto de quimioterapia neoadyuvante, es decir, la administración de quimioterapia previo a la cirugía. En las fechas de nuestro estudio sólo un 6% de las pacientes recibieron dicho tratamiento, siendo muy superior en los años siguientes.

De los 14 casos totales sometidos a este tipo de terapia y en las que se practicó biopsia del ganglio centinela, 7 presentaron afectación axilar, es decir, el 50% de los casos.

Hubo 1 caso (7,14%) de falso negativo, en el que el ganglio centinela detectado en quirófano, 2 ganglios en nuestro caso, el estudio intraoperatorio fue negativo al ver la axila clínicamente positiva, se realizó el vaciamiento completo y en diferido se comprobó la afectación de uno de los ganglios.

QTP neadyuvante				
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válidos	No	205	93,2	94,0
	Si	13	5,9	6,0
	Total	218	99,1	100,0
Perdidos	Sistema	2	,9	
Total		220	100,0	

Tabla 40. Quimioterapia Neoadyuvante.

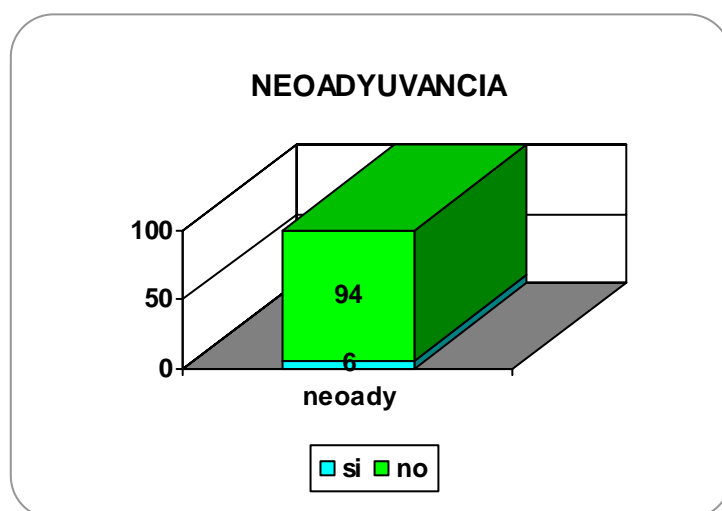


Figura 62. Neoadyuvancia.

#### **4.1.1.8.5. Recidivas axilares:**

Sólo se diagnosticó una recidiva axilar (0,45%). Se trató de una mujer con un tumor de gran agresividad, triple negativo, localmente avanzado, que presentó ganglio centinela negativo y a los 6 meses se objetivó una recidiva loco-regional (en mama y axila).

#### **4.1.2. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DEL GRUPO DE GC (62 PACIENTES) Y LINFADENECTOMIAS (57 PACIENTES);**

Como ya se ha comentado en el capítulo de material y método, este grupo de pacientes está formado por 62 mujeres a las que se le diagnosticó un cáncer de mama durante el periodo comprendido entre Abril 2006 – Mayo 2007 y cuyos resultados se relacionan con los hallazgos observados en otras 57 mujeres, también con cáncer de mama, en las que se practicó vaciamiento completo de la axila.

##### **4.1.2.1. VARIABLES EPIDEMIOLÓGICAS:**

###### **4.1.2.1.1. Edad.**

La mediana de edad fue de 66,64años. Y su distribución estaba entre 30,70 - 80, 99 años.

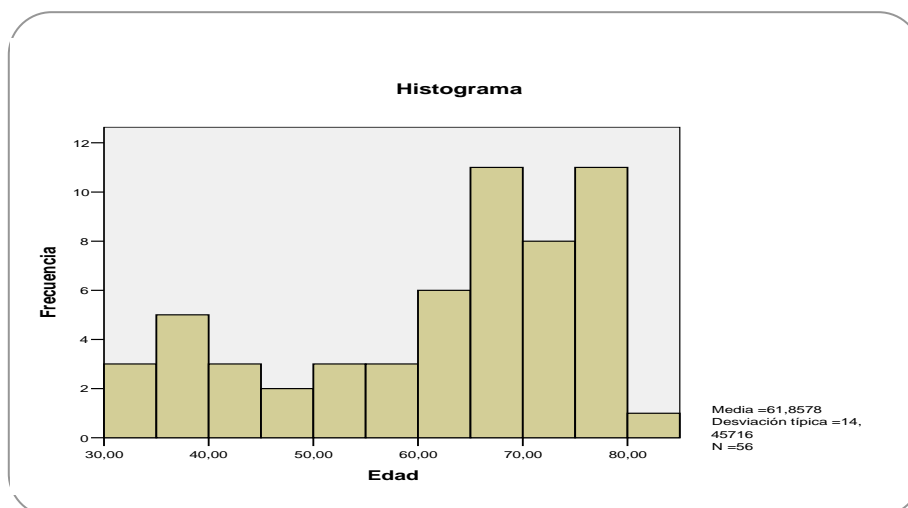


Figura 63. Histograma. Edad

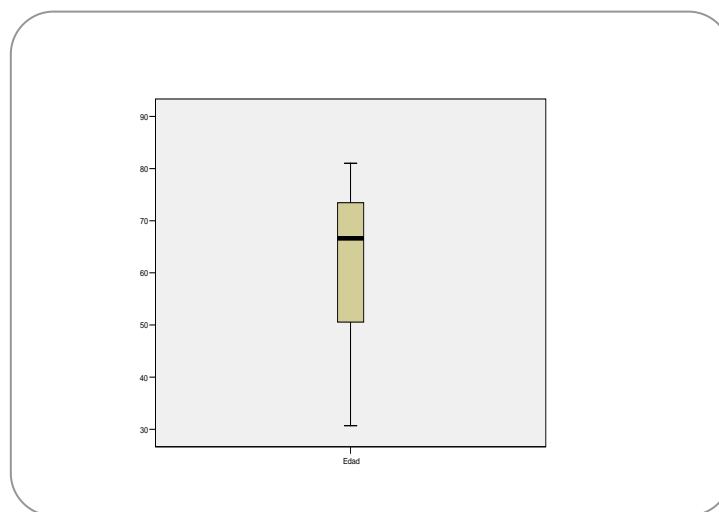


Figura 64. Edad. Diagrama de Caja

#### 4.1.2.1.2. Estado menopáusico.

La mayoría de nuestras pacientes eran postmenopáusicas (71%). El 27,4% eran premenopáusicas.

Estado Menopáusico				
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válidos	Premenopáusica	17	27,4	27,9
	Postmenopáusica	44	71,0	72,1
	Total	61	98,4	100,0
Perdidos	Sistema	1	1,6	
Total		62	100,0	

Tabla 41. Estado Menopáusico.

#### 4.1.2.1.3. Antecedentes familiares:

Un total de 11 mujeres presentaban antecedentes familiares de patología mamaria maligna. Antecedentes de primer grado los refirieron en 4 pacientes (en dos casos era su hija la que lo había padecido con anterioridad) y 5 de segundo grado. Ambos antecedentes se objetivó en 2 de ellas, una de las cuales manifestó que su madre y 2 tías maternas padecieron un cáncer de mama diagnosticado antes de los 40 años. Esta paciente fue estudiada en una consulta de nueva creación destinada al seguimiento de cáncer genético heredofamiliar.

Antec.Familiares				
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válidos	NO	50	80,6	82,0
	SI	11	17,7	18,0
	Total	61	98,4	100,0
Perdidos	Sistema	1	1,6	
Total		62	100,0	

Tabla 42. Antecedentes Familiares.

#### 4.1.2.1.4. Antecedentes personales:

La mayoría (83,9%) no presentaba ningún antecedente personal. De los 5 casos que lo presentaban, 2 eran de patología maligna, y que habían padecido un carcinoma de mama con anterioridad. En otro la patología era benigna, del tipo de mastopatía fibroquística. Y las 2 últimas habían padecido con anterioridad un carcinoma mucinoso de ovario borderline, por el que se las había practicado unas histerectomía total con anexectomía bilateral.

Antec Personales				
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válidos	NO	52	83,9	91,2
	SI	5	8,1	8,8
	Total	57	91,9	100,0
Perdidos	Sistema	5	8,1	
Total		62	100,0	

Tabla 43. Antecedentes Personales.

#### 4.1.2.1.5. Menarquia:

La media fue 12,35 años (rango 10-16).

#### 4.1.2.1.6. Número de embarazos:

El 6,2% eran nuligestas. La media de embarazos del resto era de 2,08, con un rango de 0-1. La media de partos fue de 1,87, con un rango de 0-8.

Estadísticos descriptivos					
	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
MENARQUIA	51	10	16	12,35	1,369
Nº EMBAR	62	0	11	2,08	2,106
Nº PARTOS	62	0	8	1,87	1,722
N válido (según lista)	51				

Tabla 44. Número de Embarazos.

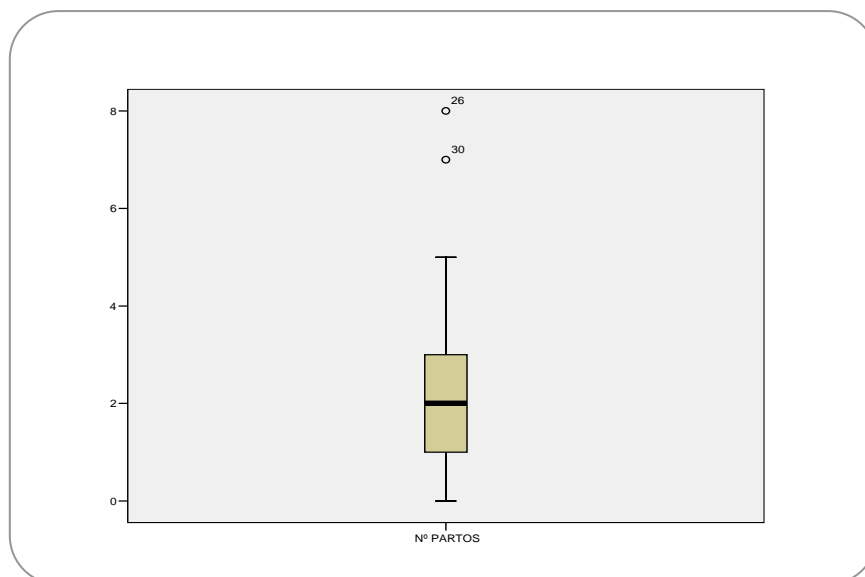


Figura 65. Diagrama de Caja. Número de Partos



#### 4.1.2.1.7. Lactancia materna:

Casi 3 pacientes de cada 4 (73,2 %) habían dado de lactar a sus hijos.

Lactancia Materna				
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válidos	NO	15	24,2	26,8
	SI	41	66,1	73,2
	Total	56	90,3	100,0
Perdidos	Sistema	6	9,7	
Total		62	100,0	

Tabla 45. Lactancia Materna.

**4.1.2.1.8 y 9. Anticonceptivos orales y terapia hormonal sustitutivo;** son dos variables que por el gran número de pérdidas no pudimos extraer conclusiones.

#### 4.1.2.2. VARIABLES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICAS:

##### 4.1.2.2.1. Motivo de consulta;

Más de la mitad de las pacientes (58,1%) acudieron por un hallazgo mamográfico detectado en los programas de cribado, el resto (41,9%) presentaban un nódulo palpable a la exploración clínica.

Motivo Consulta				
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válidos	Hallazgo radiológico	36	58,1	58,1
	Nódulo palpable	26	41,9	41,9
	Total	62	100,0	100,0

Tabla 46. Motivo de Consulta.

#### 4.1.2.2.2. Localización clínica del tumor (mama derecha o izquierda y cuadrante):

El 50% se localizó en la mama derecha y el otro 50% en la izquierda. En más de la mitad de nuestras pacientes (53,4%) el tumor se localizó en el cuadrante supero-externo (CSE), en el 8,6% en el cuadrante supero-interno (CSI) y en los intercuadrantes superiores (ICS) respectivamente. Por lo tanto, en el 70,6% de las mujeres estaba afectada la mitad superior de la mama.

**Mama afecta**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válidos	Derecha	31	50,0	50,0
	Izquierda	31	50,0	50,0
	Total	62	100,0	100,0

Tabla 47. Mama Afecta.

**CUADRANTE**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válidos	1	31	50,0	53,4
	2	4	6,5	6,9
	3	5	8,1	8,6
	4	4	6,5	6,9
	5	5	8,1	8,6
	6	1	1,6	1,7
	7	4	6,5	6,9
	8	2	3,2	3,4
	8	1	1,6	1,7
	9	1	1,6	1,7
	Total	58	93,5	100,0
Perdidos	Sistema	4	6,5	
Total		62	100,0	

1= CSE, 2= CIE, 3=CSI, 4=CII, 5=ICS, 6=ICE, 7=ICI INF; 8=ICI INT, 9=RETROA.

Tabla 48. Cuadrantes.

#### 4.1.2.2.3. Hallazgo mamográfico/ ecográfico:

Con mayor frecuencia se observó la presencia de una imagen compatible con nódulo (61,7%), siguiendo las microcalcificaciones con un 26,7% y una densidad asimétrica con un 11,7%.

MAMO/ECO				
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válidos	Nódulo	37	59,7	61,7
	Microcalcificaciones	16	25,8	26,7
	Densidad Asimétrica	7	11,3	11,7
	Total	60	96,8	100,0
Perdidos	Sistema	2	3,2	
Total		62	100,0	

Tabla 49.Mamo/Eco.

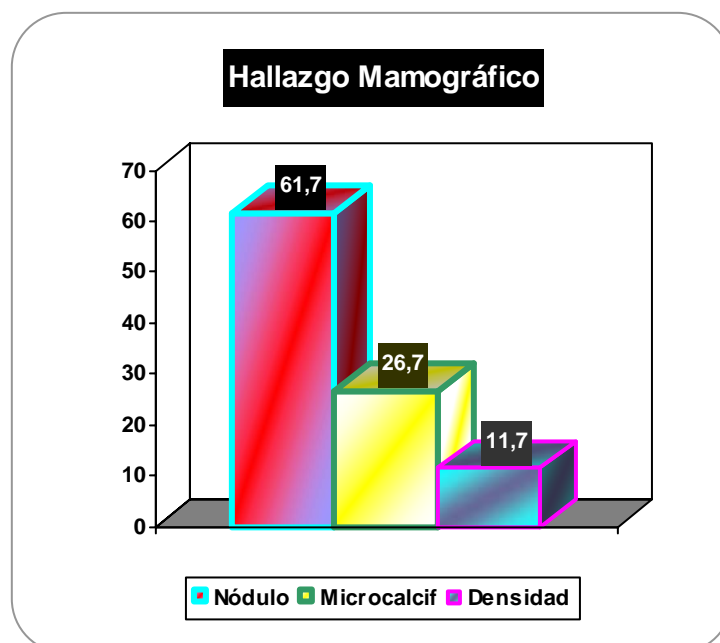


Figura 66. Hallazgo Mamográfico.

#### 4.1.2.2.4. Método de diagnóstico:

En la mayoría de los casos se llegó al diagnóstico histológico por medio de una biopsia diferida guiada con arpón (41,7%), por tratarse de lesiones no palpables. La punción con aguja gruesa (PAG) realizada en la consulta permitió el diagnóstico en el 30% de las pacientes. El mamotomo en el 15% y la biopsia diferida postumorectomía en quirófano en el 11,7%.

Tabla 50. Modo de diagnóstico

	N	%
Arpón	25	41,7
BAG	18	30,0
Mamotomo	9	15,0
Biopsia intraoperatoria	1	1,7
Biopsia diferida	7	11,7

La biopsia con arpón es el método de elección para las lesiones no palpables y que son visibles por métodos de imagen. El tipo de lesión radiológica más frecuentemente observada fue el nódulo de aspecto espiculado (35,3%), en segundo lugar con un porcentaje muy próximo la presencia de microcalcificaciones (32,4%), o ambas lesiones juntas (17,6%). la densidad asimétrica (8,8%) y la imagen de nódulo de aspecto simple (5,9%), también fueron indicación de arpón.

MOTIVO Biopsia con Arpón

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válidos	Microcalcificaciones	11	17,7	32,4
	Nódulo	2	3,2	5,9
	Nódulo espiculado	12	19,4	35,3
	Nódulo con microcalcif	6	9,7	17,6
	Densidad asimétrica	3	4,8	8,8
	Total	34	54,8	100,0
Perdidos	Sistema	28	45,2	
Total		62	100,0	

Tabla 51. Motivo Biopsia con Arpón.

El tipo histológico hallado mediante mamotomo en la mayoría de los casos fue un carcinoma ductal infiltrante (91,3%), encontrándose en el resto, CDIS o carcinoma lobulillar,

Resultado Mamotomo				
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válidos	CDIS	1	1,6	4,3
	Ca Ductal Infiltrante	21	33,9	91,3
	Ca Lobulillar infiltrante	1	1,6	4,3
	Total	23	37,1	100,0
Perdidos	Sistema	39	62,9	
Total		62	100,0	

Tabla 52. Resultado Mamotomo.

#### **4.1.2.2.5. Multicentricidad y multifocalidad;**

La mayoría de las lesiones fueron únicas, sólo 8 pacientes representaron lesiones multicéntricas y 1 multifocal. A todas ellas se les realizó mastectomía como tratamiento quirúrgico.

#### **4.1.2.3. VARIABLES QUIRÚRGICAS Y TÉCNICAS:**

##### **4.1.2.3.1. Fecha de la cirugía;**

Las pacientes habían sido intervenida con biopsia selectiva del ganglio centinela entre abril del 2006 y mayo del 2007.

#### **4.1.2.3.2. Tipo de primera cirugía sobre la mama:**

En el 83,9 % de los casos, las pacientes fueron tratadas con cirugía conservadora (tumorectomía o cuantrectomía), y en el resto (16,1%) se le realizó una técnica quirúrgica radical como es la mastectomía.

Tipo de primera cirugía sobre la mama				
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válidos	Tumorectomía	52	83,9	83,9
	Mastectomía	10	16,1	16,1
	Total	62	100,0	100,0

Tabla 53. Tipo Cirugía.

#### **4.1.2.3.3. Márgenes afectos;**

En 16 (25,9%) mujeres al realizar el estudio de la lesión, extirpada por biopsia guiada con arpón o por biopsia diferida, se demostró histológicamente la afectación de alguno de sus bordes por lo que fue preciso un segundo acto quirúrgico (tumorectomía o mastectomía) para obtener márgenes libres. En 4 (6,4%) pacientes los márgenes quirúrgicos eran inferiores a 2 cms, son los denominados márgenes cercanos o “close margins”. En todos ellos, como en el caso anterior, se realizó una ampliación de la lesión extirpada. En las 42 (67,7%) pacientes restantes ya en el primer tiempo quirúrgico se consiguió extirpar la lesión con márgenes libres (mayores a 2 cms).

#### **4.1.2.4. TASA DE DETECCIÓN:**

##### **4.1.2.4.1. Ganglios detectados en el servicio de Medicina Nuclear.**

En el 96,8% de las pacientes se pudo identificar el ganglio centinela. En las 2 pacientes que no se detectó, se hizo una linfadenectomía axilar en una de ellas y en la otra, debido

a la edad avanzada y morbilidad asociada, se decidió no intervenir a nivel axilar. Por tanto, la tasa de detección encontrada en nuestra serie supera el 90% que es la exigida para la validación de la técnica.

**GC DETECTADOS**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válidos	No	2	3,2	3,2
	Si	60	96,8	96,8
	Total	62	100,0	100,0

Tabla 54. GC Detectados.

#### 4.1.2.4.2. Ganglios identificados en el quirófano.

Se corresponden con los 2 que no se encontraron en medicina nuclear. En uno de ellos casos en el acto quirúrgico hubo dificultades para la identificación precisa. Al observarse una axila clínicamente positiva se pensó que el radiotrazador no podía migrar al estar el paso bloqueado, posteriormente se comprobó la afectación axilar.

**GC Identificados en la cirugía**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válidos	0	2	3,2	3,3
	Si	59	95,2	96,7
	Total	61	98,4	100,0
Perdidos	Sistema	1	1,6	
Total		62	100,0	

Tabla 55. GC Identificados Quirófano.

#### 4.1.2.4.3. Número de ganglios detectados en el servicio de Medicina Nuclear / Número de ganglios detectados en el quirófano.

En el servicio de Medicina Nuclear se encontró una media de 1,37 ganglios centinelas, con un rango de 1-7, y en el acto quirúrgico de 1,7 ganglios centinelas con un rango de 1-10; en un caso se extirparon 10 y en otro 8, de los que 2 eran centinelas y el resto eran no centinelas, aunque todos fueron enviados a anatomía-patológica como centinelas, no

se precisó en el informe de la biopsia. En algunos casos este hecho se puede explicar por el tiempo transcurrido desde que se inyectó el radiotrazador y la intervención, de forma especial en aquellas pacientes que se operaron a última hora de la mañana. En el diagrama de caja de la Figura 67 se evidencia la asimetría de la distribución al incluir los casos extremos de 8 y 10 ganglios centinelas detectados.

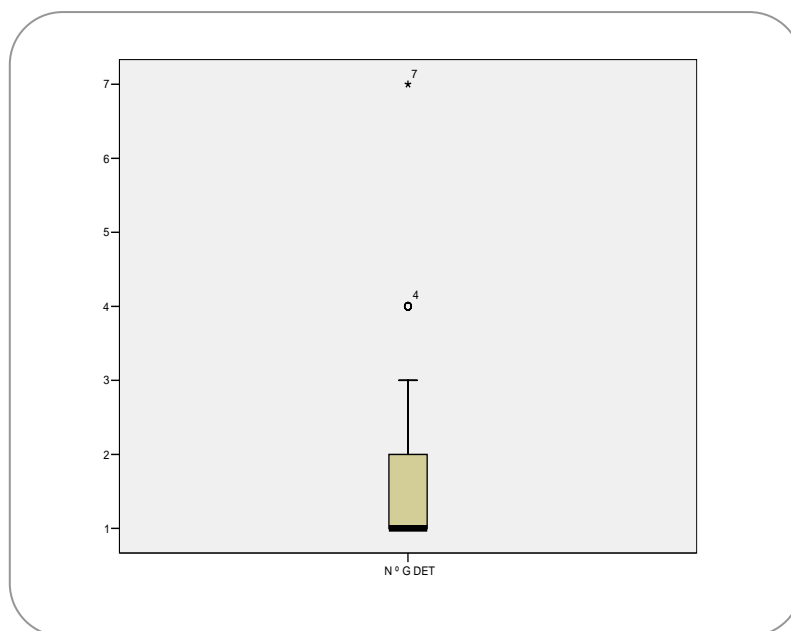


Figura 67 Diagrama de Caja. Número de GCentinelas detectados.

#### 4.1.2.4.4. Resultado anatomo-patológico intraoperatorio del ganglio centinela.

En un alto porcentaje de las pacientes (87,9%) el estudio intraoperatorio del ganglio centinela resultó negativo, por lo que se beneficiaron de la técnica y se pudo obviar la linfadenectomía axilar con su morbilidad asociada. En el 12,1% restante al resultar positivo se completó la cirugía en el mismo acto quirúrgico practicando una linfadenectomía.

Resultado BIO G.Centinela				
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válidos	Negativo	51	82,3	87,9
	Positivo	7	11,3	12,1
	Total	58	93,5	100,0
Perdidos	Sistema	4	6,5	
Total		62	100,0	

Tabla 56. Resultado BIO GC.



#### **4.1.2.4.5. Linfadenectomías realizadas.**

Se realizaron un total de 8 linfadenectomías, con un número superior a 10 de ganglios extraídos en todas ellas. Siete de ellas fueron en las pacientes en las que el estudio del ganglio centinela dio positivo y la otra restante en la que la identificación del ganglio centinela fue complicada, y además, se encontraron varios ganglios sospechosos posiblemente por bloqueo del radiotrazador por la afectación axilar, en este caso de 15 ganglios extraídos, 12 fueron positivos. En 3 de las 7 linfadenectomías realizadas se vió afectado el ganglio centinela, en otra sólo se evidenció en el ganglio centinela la presencia de micrometástasis.

#### **4.1.2.4.6. Falsos negativos.**

Sólo hubo un caso en el que el estudio intraoperatorio fue informado como negativo y, cuando se realizó el estudio diferido, se detectó por técnicas de IHQ la presencia de afectación. Aunque la IHQ no debe marcar la actitud terapéutica, tras estudiar el caso en sesión clínica conjunta con el servicio de oncología médica se decidió realizar una linfadenectomía axilar, en la que se obtuvieron 12 ganglios y todos ellos resultaron negativos. La tasa de falsos negativos encontrada en nuestra serie supera la exigida en la curva de validación ( $< 5\%$ ).

**4.1.2.5. VARIABLES RELATIVAS AL TUMOR:**

**4.1.2.5.1. Tamaño tumoral.**

El tamaño medio fue de 1,34, con un rango de 0,2 - 4 cm.

Estadísticos descriptivos					
	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
TAMANO	59	,2	4,0	1,340	,8195
N válido (según lista)	59				

Tabla 57. Tamaño Tumoral.

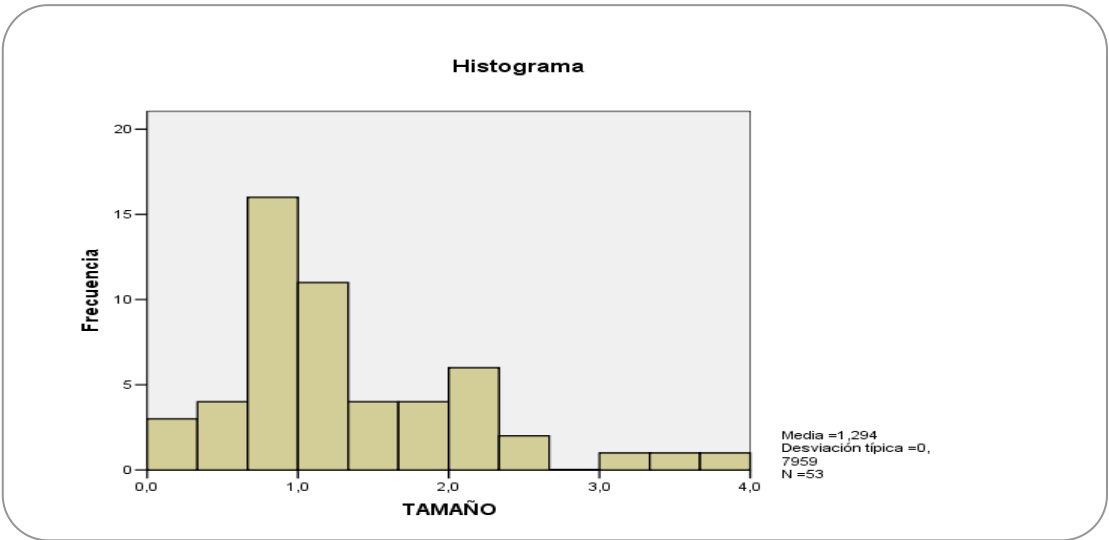


Figura 68. Histograma. Tamaño tumoral.

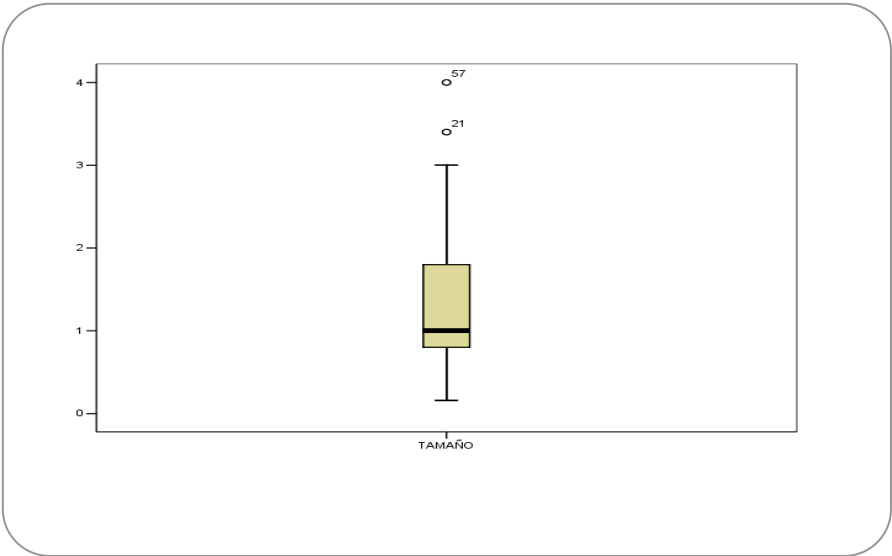


Figura 69. Diagrama de caja. Tamaño tumoral

#### 4.1.2.5.2. Anatomía- Patológica.

El tipo histológico predominante (87,1%) fue el carcinoma ductal infiltrante, seguido por el CDIS (6,5%), el carcinoma lobulillar infiltrante (3,2%), el carcinoma mucinoso y carcinoma papilar con el 1,6% cada uno. De los 54 casos de carcinoma ductal infiltrante, 9 también presentaban focos de CDIS según el estudio anatomo-patológico.

Histología Principal				
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válidos	CDIS	4	6,5	6,5
	Ca ductal infiltrante	54	87,1	87,1
	Ca lobulillar infiltrante	2	3,2	3,2
	Ca mucinoso	1	1,6	1,6
	Ca Papilar	1	1,6	1,6
	Total	62	100,0	100,0

Tabla 58. Histología.

#### 4.1.2.5.3. Grado histológico.

El 46,6% de los tumores presentaron un grado de diferenciación tipo II, el resto se situaron en los extremos, un 22,4% bien diferenciados (grado I) y un 31 % mal diferenciados (grado III).

Grado Histológico				
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válidos	Grado I	13	21,0	22,4
	Grado II	27	43,5	46,6
	Grado III	18	29,0	31,0
	Total	58	93,5	100,0
Perdidos	Sistema	4	6,5	
Total		62	100,0	

Tabla 59. Grado Histológico.

#### **4.1.2.6. INMUNOHISTOQUÍMICA:**

##### **4.1.2.6.1. Receptores hormonales..**

La mayoría de las pacientes (88,9%) presentaban RE positivos y sólo en 6 (11,1%) eran negativos. Sólo una de estas mujeres era premenopáusica.

Receptor Estrogénico			
		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	Negativo	6	9,7
	Positivo	48	77,4
	Total	54	87,1
Perdidos	Sistema	8	12,9
Total		62	100,0

Tabla 60. Receptor Estrogénico.

La mayoría de los tumores (83,3%) presentaban RP positivos y sólo 9 (16,7%) no tenían estos receptores. De estas 9 pacientes, 6 también tenían ausencia de RE, y en las otras 3, en cambio, eran positivos.

Receptor Progesterona				
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válidos	Negativo	9	14,5	16,7
	Positivo	45	72,6	83,3
	Total	54	87,1	100,0
Perdidos	Sistema	8	12,9	
Total		62	100,0	

Tabla 61. Receptor Progesterona.

#### **4.1.2.6.2. Marcadores inmunohistoquímicos; Cerb2, p 53, MIB-1.**

En nuestra serie el **cerb2** está ausente en casi la mitad de las pacientes (48,1%). En el resto se distribuye de la siguiente manera: Grado I (29,6%), Grado II (14,8%), Grado III (5,6 %). Como se sabe la ausencia de este marcador es un signo de peor pronóstico.

Respecto al **p53%** hay que señalar que en el 44,2% de las pacientes no había expresión del mismo. Como se sabe a mayor porcentaje de expresión mayor es la agresividad del mismo. El **MIB-1%**, antes llamado ki 67, destacar que en nuestra serie su presencia varía en un rango de 0 al 80%. Este marcador también se asocia con la agresividad del tumor.

#### **4.1.2.7. COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS:**

##### **4.1.2.7.1. Complicaciones quirúrgicas.**

Sólo 2 pacientes presentaron complicaciones atribuidas al acto quirúrgico. Las 2 desarrollaron hematomas a tensión en el postoperatorio que requirieron nueva colocación de drenaje, sin fuera necesario practicar una segunda intervención quirúrgica.

#### **4.1.2.8. REVISIÓN POST-QUIRÚRGICAS:**

##### **4.1.2.8.1. Revisión.**

Las pacientes eran citadas para una revisión en la consulta de mama aproximadamente a los 25-20 días de la intervención. En ella se valoraba el aspecto de la cicatriz, se interrogaba sobre las complicaciones atribuibles a la incisión axilar y biopsia del ganglio centinela como linfedemas, parestesias, dolor en el brazo de la cirugía y/o

limitación de movilidad, etc. Ninguna de ellas manifestó clínica compatible con alguna de las situaciones descritas.

#### **4.1.2.9. VARIABLES TERAPÉUTICAS:**

##### **4.1.2.9.1. Quimioterapia.**

De un total de 44 pacientes (70,2%) que fueron valoradas conjuntamente en la consulta de revisión postquirúrgica por el oncólogo médico y el ginecólogo y tras el estudio de los resultados previos, 21 (48,3%) fueron tratadas con quimioterapia y las otras 23 (51,7%) no precisaron tratamiento oncológico.

##### **4.1.2.9.2. Radioterapia.**

De un total de 44 pacientes (70,2%) valoradas por oncología radioterápica, 41 recibieron tratamiento radioterápico, 6 eran pacientes a las que se les había realizado una mastectomía, pero que cumplían requisitos para este tipo de tratamiento. En definitiva, toda paciente a la que se le había realizado un tratamiento conservador fue subsidiaria de tratamiento con radioterapia a excepción de 3 que, por problemas ajenos a la patología mamaria el radioterapeuta no lo creyó pertinente.

##### **4.1.2.9.3. Hormonoterapia.**

En sólo 54 mujeres (87,1%) se dispuso de los resultados de la IHQ en la fecha que se hizo el análisis de datos y sólo se conoce si se pautó como hormonoterapia en 23 mujeres. De éstas, 22 recibieron tratamiento hormonal por presentar RE/RP positivos o RE positivo /RP negativo y la otra restante no recibió tratamiento ya que los RE/RP eran negativos. En nuestra serie no hay casos que tengan RE negativos / RP positivo.

El tipo de tratamiento que recibieron de primera línea se distribuyó de la siguiente manera: tamoxifeno 7 pacientes, inhibidores de la aromatasa 16 pacientes (letrozol

“femara” 9, anastrozol “arimidex “5 y exemestrano “aromasil” en 2). Todas las mujeres que recibieron tamoxifeno eran premenopáusicas. En cambio, las que recibieron tratamiento de primera línea con inhibidores de la aromatasa, eran menopáusicas. Dos de ellas tenían una edad inferior a los 40 años y como antecedente de interés se les había intervenido de carcinoma ovárico mucinoso borderline con una histerectomía total con doble anexectomía, por lo que se encontraban en una situación de menopausia precoz de causa quirúrgica. En estas dos pacientes también se pautó inhibidores de la aromatasa como primera elección.

#### **4.1.2.9.4 Tratamiento neoadyuvante.**

Sólo una paciente recibió tratamiento adyuvante pero no en relación a este proceso neoplásico sino porque tenía el antecedente de un carcinoma ovárico tipo mucinoso borderline.

#### **4.1.2.10. MARCADORES TUMORALES:**

##### **4.1.2.10.1. Marcadores tumorales (CA 15.3 y CA 125).**

La determinación de CA 15.3 y CA 125 se realizó en todas las pacientes previa a la intervención quirúrgica. En todas ellas se encontraban dentro de los límites de la normalidad.

#### 4.1.2.2. GRUPO LINFADENECTOMÍA

A continuación presentamos de forma descriptiva las variables correspondientes al grupo en el que se practicó Linfadenectomía.

	<b>TOTAL</b>	<b>%</b>
N	57	100

#### DATOS EPIDEMIOLOGICOS

	<b>Media</b>	<b>Mediana</b>
<b>Edad ( 33-82)*</b>	54,03	51,65

	<b>TOTAL</b>	<b>%</b>
<b>ESTADO MENOPAUSICO</b>		
Premenopausica	30	27,0
Postmenopausica	27	47,4

#### CARACTERISTICAS CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICAS

	<b>TOTAL</b>	<b>%</b>
<b>MAMA</b>		
Derecha	32	56,1
Izquierda	24	42,1
<b>MOTIVO DE CONSULTA</b>		
Hallazgo mamográfico	10	17,5
Nódulo palpable	47	82,5
<b>DIAGNÓSTICO</b>		
Arpón	7	12,3
PAG	26	45,6
BIO	15	26,3
B Diferida	7	12,3
Mamotomo	2	3,5
<b>MOTIVO ARPÓN</b>		
Microcalcificaciones	1	10
Nódulo no palpable	3	30
Nódulo	3	30
Nódulo y micros	1	10
Densidad asimétrica	2	20



## CARACTERÍSTICAS TUMORALES

	Media	Mediana
<b>TAMAÑO (cm) (1-8)*</b>	2,53	2,40
<b>ANATOMÍA PATOLÓGICA</b>		
Ca ductal infiltrante	38	67,9
Ca lobulillar infiltrante	5	8,9
CDIS	6	10,7
CLIS	1	1,8
Otros**	6	11,8
<b>MULTIFOCAL</b>	11	19,3
<b>MULTICENTRICO</b>	2	3,5
<b>GRADO HISTOLOGICO</b>		
<b>I</b>	5	11,6
<b>II</b>	20	46,5
<b>III</b>	18	41,9

\*Rango. \*\*Ca tubular, Ca papilar, Ca coloide, etc

## CIRUGIA

	TOTAL	%
<b>TIPO DE CIRUGÍA</b>		
Conservador	33	57,9
Radical	24	42,1
<b>RECONSTRUCCIÓN INMEDIATA</b>	3	5,3
<b>MARGENES QUIRURGICOS</b>		
Libres*	31	54,4
Escasos**	5	8,8
Afectos	19	33,3
<b>REEXCISIÓN</b>	30	52,6
<b>AFECTACION GANGLIONAR</b>	22	38,6
<b>EXTENSION EXTRACAPSULAR</b>	8	15,4
<b>COMPLICACIÓN QX</b>	2	3,7
<b>COMPLICACION POST-QX</b>	2	3,7

\* A más de 3 mm. de área tumoral, \*\* A menos de 3 mm.

## TRATAMIENTO

	TOTAL	%
<b>QUIMIOTERAPIA</b>	35	66,1
<b>RADIOTERAPIA</b>	41	77,4
<b>HORMONOTERAPIA</b>	26	45,6

## INMUNOHISTOQUIMICA

	<b>TOTAL</b>	<b>%</b>
<b>RE*</b>	25	78,1
<b>RP*</b>	21	67,7
<b>P53*</b>	4	22,2
<b>Cerb2*</b>	7	24,0
<b>Ki 67* ( MIB-1)</b>	13	86,7

\*Número de datos perdidos superior al 40 %, por lo que no son muy representativos.

Tabla 62. Características del grupo de linfadenectomías

#### 4.1.3. ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE EL GRUPO DEL GC Y EL DE LAS LINFADENECTOMÍAS.

Como ya se ha comentado en el capítulo de material y método, este grupo de pacientes está formado por 62 mujeres a las que se le diagnosticó un cáncer de mama durante el periodo comprendido entre Abril 2006 – Mayo 2007 y cuyos resultados se relacionan con los hallazgos observados en otras 57 mujeres, también con cáncer de mama, en las que se practicó vaciamiento completo de la axila.

Las variables que se estudiaron fueron las siguientes:

##### 4.1.3.1. VARIABLES EPIDEMIOLÓGICAS

###### 4.1.3.1.1. Edad cirugía:

Al estudiar la edad de las pacientes cuando se realizó la cirugía, se aprecia que la media de edad del grupo de las linfadenectomías era de 54,025 años (desviación típica de 14,96 y un rango de 33-82,3) (IC 95 %: 50,01-58,04) y la media del grupo del ganglio centinela 61,858 años (desviación típica de 14,45 y un rango 30,7-81) (IC 95 %: 57,98-65,72).

Se analizaron estas variables cuantitativas mediante el test Anova y se comprobó que existía una significación estadística con una  $p < 0,006$ .

Las pacientes a las que se les somete a un vaciamiento axilar tienen una edad estadísticamente inferior que a las que se le realiza un ganglio centinela.

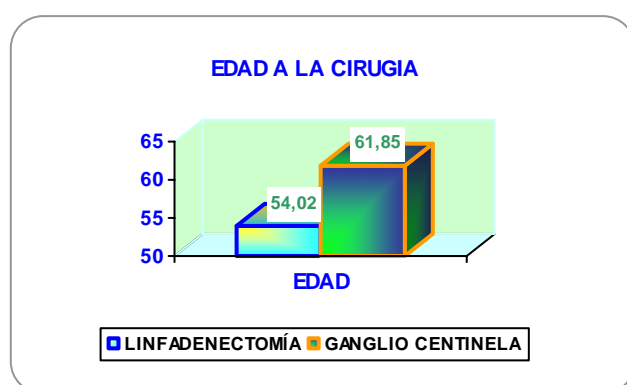


Figura 70. Edad a la cirugía.

**$P < 0,006$**

Al analizar la edad por intervalos, se diferenciaron los siguientes grupos; menores de 35 años, entre 35-50 años, 50-65 años y más de 65 años. En el grupo del ganglio centinela el 55,4% eran mayores de 65 años, mientras que en el grupo de las linfadenectomías el mayor porcentaje de pacientes encontró en los grupo de edades inferiores, ya que el 41,1% de las pacientes tenían edades comprendidas entre 35-50 años y el 28,6% entre 50-65 años. Las pacientes menores de 35 años presentaron porcentajes similares en ambos grupos, 5,4%.

Al aplicar mediante el test de Chi-cuadrado de Pearson demuestran la existencia de una significación estadística de  $p = 0,007$ .

Por lo que estratificando las edades también se observa que las pacientes a las que se le realiza linfadenectomía tienen menor edad que las del grupo del ganglio centinela.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válidos	Menores de 35 años	6	5,0	5,4
	Desde 35 a 50 años	33	27,7	29,5
	Desde 50 a 65 años	28	23,5	25,0
	Mayores de 65 años	45	37,8	40,2
	Total	112	94,1	100,0
Perdidos	Sistema	7	5,9	
Total		119	100,0	

Tabla 63. Edad por intervalos

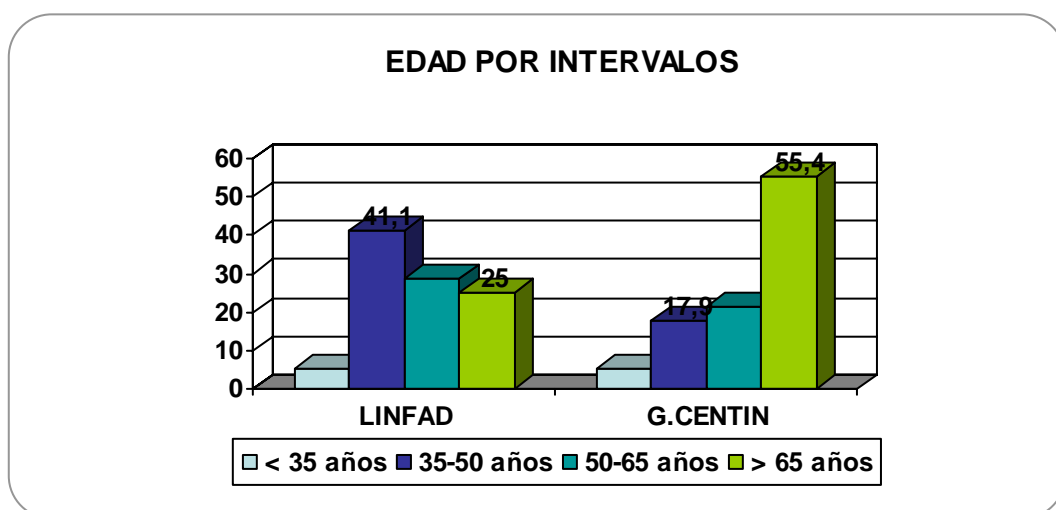


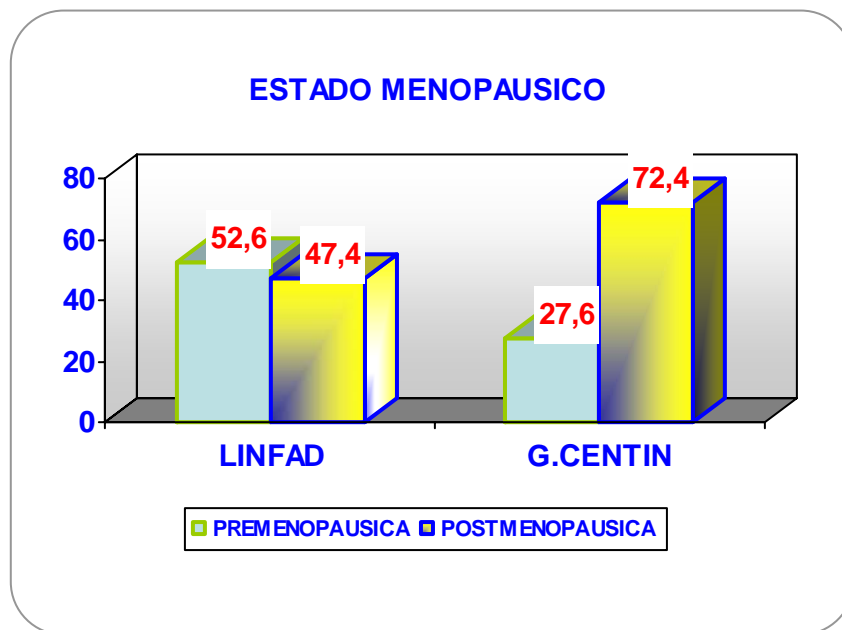
Figura 71. Edad por intervalos. Diagrama de barras.

**$P = 0,007$**

#### 4.1.3.1.2. Menopausia:

El 72,4% de las pacientes del grupo del ganglio centinela estaban en la etapa postmenopáusica de su vida, mientras que en el de las linfadenectomías este porcentaje disminuyó al 47,4%.

El test de Chi- cuadrado de Pearson muestra una fuerza de asociación de  $p = 0,006$ , es decir con significación estadística.



$p < 0,006$

Fig. 72. Estado menopausico. Diagrama de barras

#### **4.1.3.2. VARIABLES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICAS:**

##### **4.1.3.2.1. Motivo de consulta:**

Cuando se analiza el motivo de consulta en relación a los hallazgos mamográficos o a la presencia de uno o más nódulos palpables en la exploración clínica, se observó que en el grupo de la linfadenectomía el 82,5% de las pacientes un nódulo detectado por autoexploración o por exploración en la consulta, mientras que en el grupo del ganglio centinela este porcentaje descendió al 41,9%.

El hallazgo mamográfico dentro del protocolo de screening poblacional en mujeres asintomáticas se observó en el 17,5% de las del grupo de las linfadenectomías, mientras que en el grupo del ganglio centinela ascendió hasta el 58,1%.

El test de Chi –cuadrado de Pearson mostró una significación estadística de  $p < 0,0001$ .

Hay que señalar que según nuestro estudio, la linfadenectomía axilar se indica con mayor frecuencia en pacientes con clínica de nódulo palpable y, por el contrario, la biopsia selectiva del ganglio centinela se realiza en mayor proporción en pacientes asintomáticas.

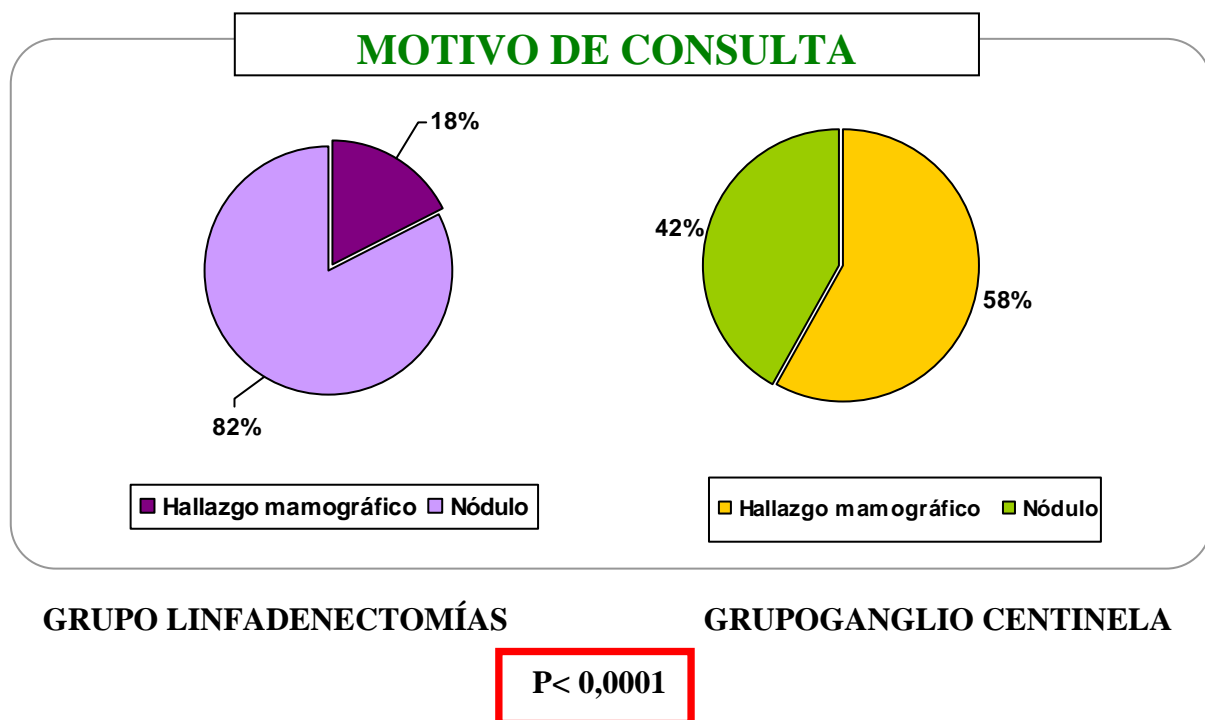


Figura 73. Motivo de consulta. Sectores

#### 4.1.3.2.2. Método de diagnóstico:

Como era lógico de esperar, la biopsia dirigida con arpón fue el método más frecuentemente utilizado para la extirpación del tejido previo al estudio anatómico-patológico para llegar al diagnóstico, en el grupo del ganglio centinela (41,7%), mientras que en el grupo de las linfadenectomías lo fue la punción con aguja gruesa (PAG), con un porcentaje del 45,6%. Como ya se señaló en el grupo del ganglio centinela, la forma más frecuente de identificación de la lesión en la mama fue el hallazgo mamográfico en pacientes asintomáticas, en cambio en el grupo de las linfadenectomías el motivo más frecuente de consulta fue la presencia de un nódulo palpable. El resto de los métodos de diagnóstico fue menos frecuente; se realizaron 11 mamotomos (2 en el grupo de las linfadenectomías y 9 en el grupo del ganglio centinela), 15 biopsias diferidas (7 en las linfadenectomías y 8 en el ganglio centinela) y 15 biopsias intraoperatorias, todas ellas en el grupo de las linfadenectomías.

Mediante el test de Chi- cuadrado se encontró una  $p < 0,0001$ .

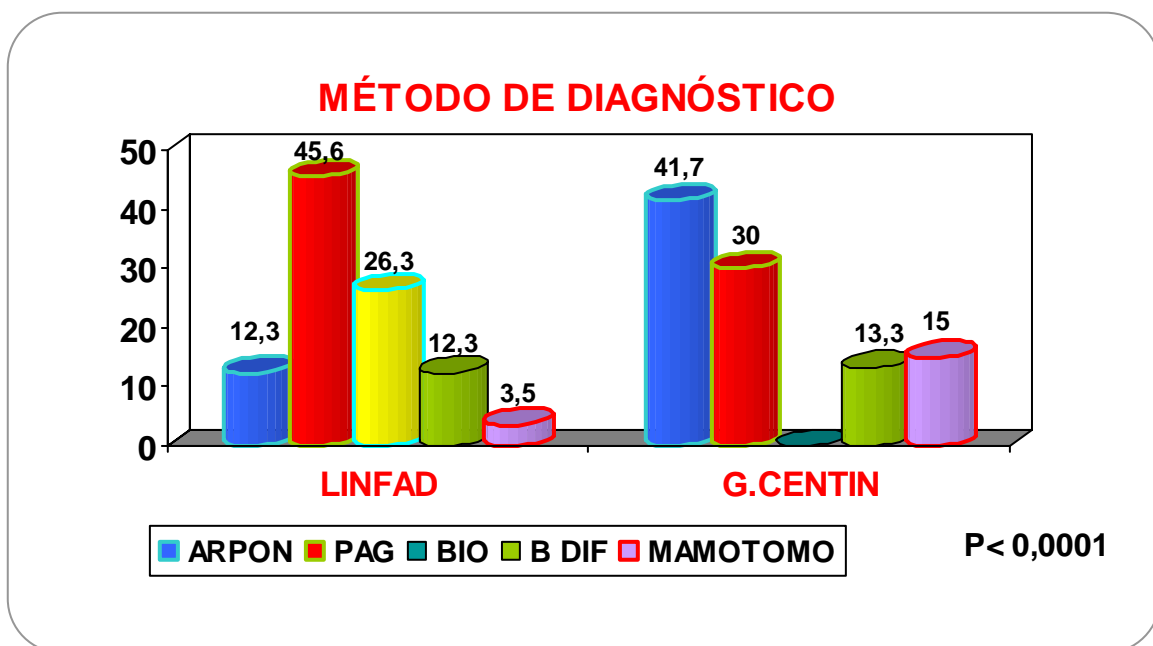


Figura 74. Método de diagnóstico. Diagrama de barras

#### **4.1.3.3. VARIABLES RELATIVAS AL TUMOR:**

##### **4.1.3.3.1. Tamaño tumoral:**

En toda la muestra el tamaño del tumor se encontra entre 0,30cm y 8cm. Al tener en cuenta el grupo que se estudia se obtienen los siguientes resultados: en el grupo de las linfadenectomías la media fue de 2,52cm con una desviación típica de 1,52, y un rango de 1-8cm (IC 95 %: 2,11-2,93). En el grupo de la biopsia selectiva del ganglio centinela dicha fue de 1,34cm, con una desviación típica de 0,820 y un rango de 0,3-4cm (IC 95 %: 1,13-1,55).

Al aplicar el test de Anova se demuestra que la diferencia es eestadísticamente significativa con una  $p < 0,0001$ .

Se puede concluir añadiendo que el tamaño tumoral en el grupo de las linfadenectomías es significativamente mayor que en el grupo del ganglio centinela.

#### **Informe**

Tamaño cms			
Ganglio centinela	Media	N	Desv. típ.
0	2,52	55	1,522
1	1,34	59	,820
Total	1,91	114	1,343

O= G. Linfadenectomía, 1= G. G.Centinela

Tabla 64. Tamaño Tumoral.



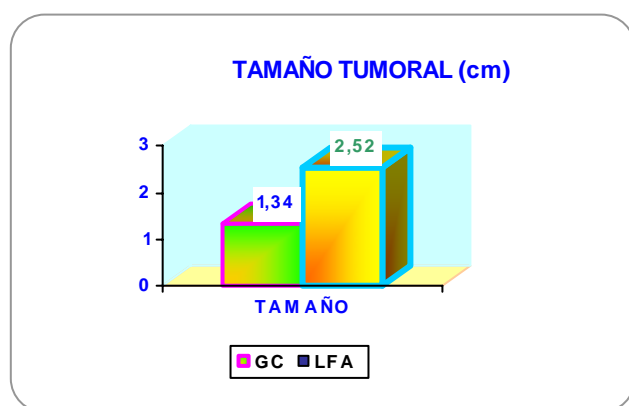


Figura 75. Tamaño tumoral. Diagrama de barras

**$p < 0,0001$**

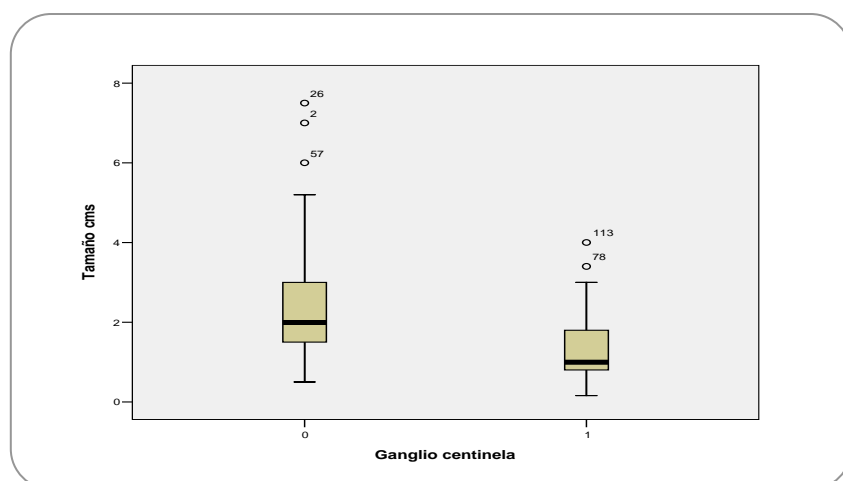


Figura 76. Comparación de las medias. Tamaño tumoral (cm) .Diagrama de cajas

Analizamos luego el tamaño de manera estratificada; hasta 1cm, de 1-2cm, de 2-5cm y mayores de 5cm, se apreciaba que hasta el 54,2% de las pacientes del grupo del ganglio centinela tenían un tamaño tumoral inferior a 1cm, mientras que en el grupo de las linfadenectomías sólo representaba un 9,1%. Hasta un 83,6% se encontraba entre 1-5cm, más exactamente el 43,6% tenían un tamaño comprendido entre 1-2cm y un 40% entre 2-5cm. Tamaños superiores a 5cm sólo tuvimos en el grupo de las linfadenectomías, 7,3%, en el grupo del ganglio centinela no había ningún caso.

Se utilizó el test de Chi-cuadrado de Pearson para el análisis del tamaño tumoral de ambos grupos encontrándose también significación estadística  $p < 0,0001$ .

Por lo que también obtuvimos tamaños menores el grupo de los ganglios centinelas.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válidos	Hasta 1 cm	37	31,1	32,5
	De 1 a 2 cm	43	36,1	37,7
	De 2 a 5 cm	30	25,2	26,3
	Mayor de 5 cm	4	3,4	3,5
	Total	114	95,8	100,0
Perdidos	Sistema	5	4,2	
		119	100,0	

Tabla 65. Tamaño por intervalos

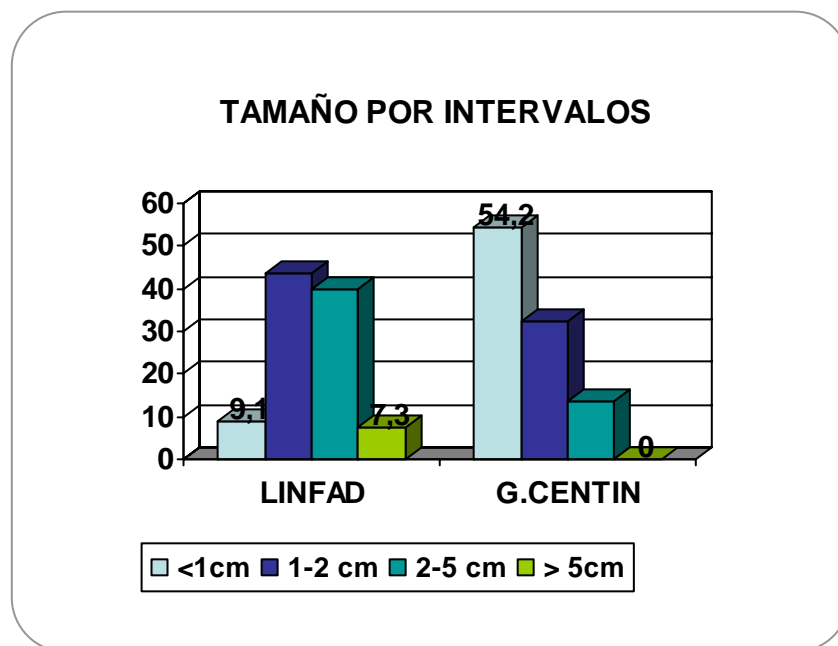


Figura 77. Tamaño por intervalos

**$P < 0,0001$**

#### 4.1.3.3.2. Anatomía- patológica:

En el estudio anatómo-patológico se encontró como tipo predominante el carcinoma ductal infiltrante en ambos grupos, de linfadenectomías y ganglio centinela, en un 67,9% y un 88,7% respectivamente. El segundo tipo más frecuente fue el CDIS en un 10,7% y un 3,2% respectivamente. Y en tercer lugar teníamos al carcinoma lobulillar infiltrante en un 8,9% y un 4,8% respectivamente.

Otros subtipos como el ca. Tubular, ca. Coloide, ca. Papilar se encontraron en un escaso número de casos en ambos grupos.

No se encontraron diferencias en cuanto al tipo histológico en ambos grupos ( $p = 0,137$ ) utilizando el test estadístico de Chi- cuadrado de Pearson.

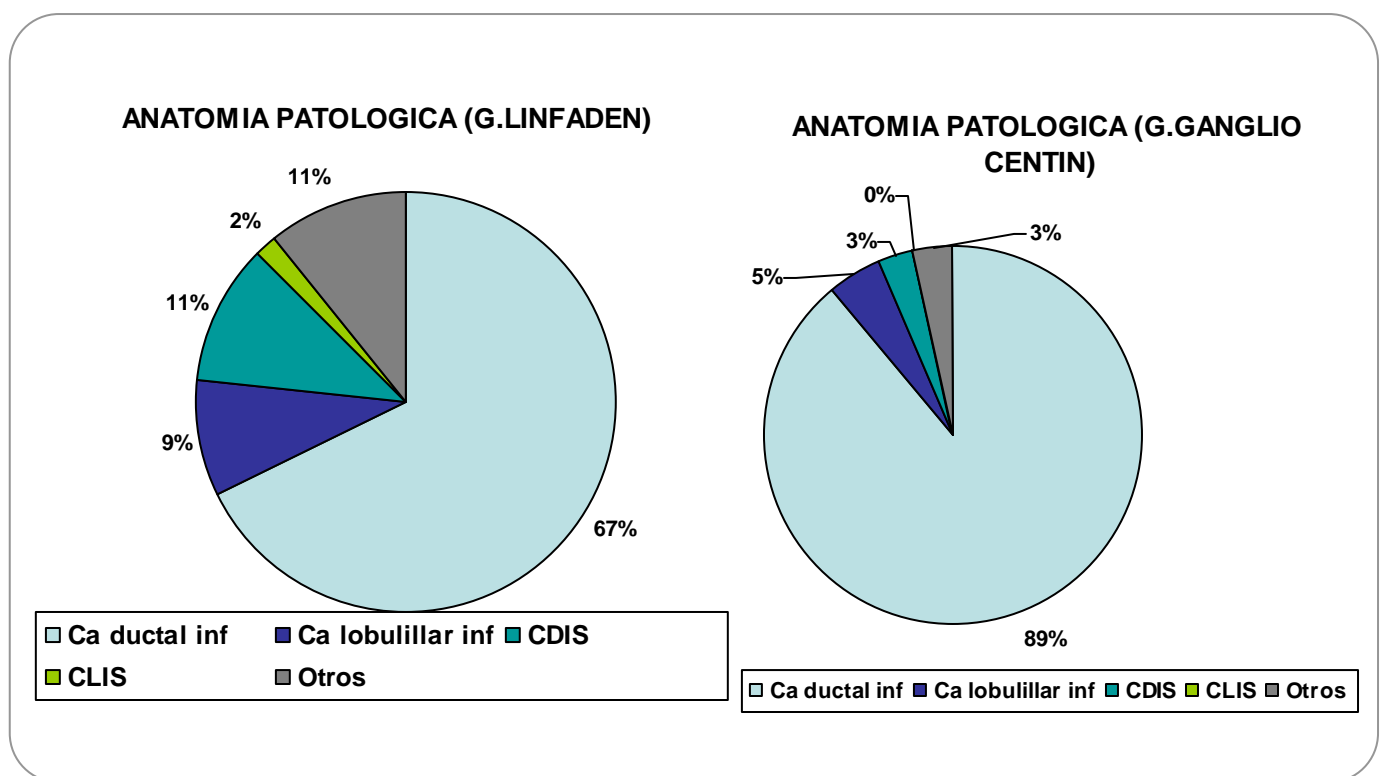


Figura 78 y 79. Anatomía – Patológica. Sectores.

**P= 0,137**

#### 4.1.3.3. Grado histológico:

La mayoría de los tumores de las mujeres de ambos grupos tuvieron las características histológicas propias de los tumores como de medio o alto grado de diferenciación. El 46,5% de los del grupo de las linfadenectomías y el 46,4% de los del ganglio centinela. Sólo el 17,8% del total eran bien diferenciados, con un 11,6% y 22,4% respectivamente, para los grupos descritos anteriormente.

No existen diferencias estadísticamente significativas al analizar el grado histológico en sus tres niveles I, II y III, en ambos grupos ( $p= 0,298$ ).

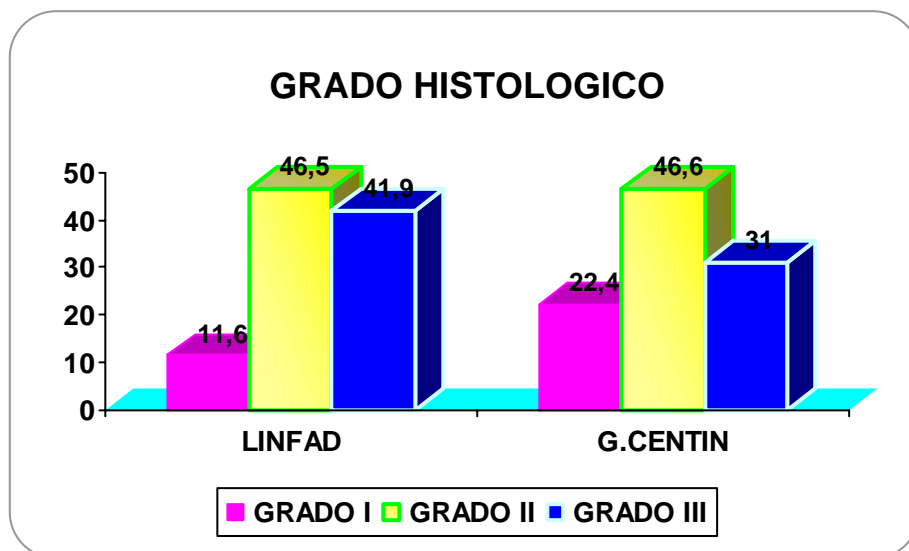


Figura 80 .Grado histológico. Diagrama de barras

**P = 0,298**

#### **4.1.3.4. VARIABLES QUIRÚRGICAS:**

##### **4.1.3.4.1. Tipo de cirugía:**

Las pacientes a las que se le practicó BSGC fueron subsidiarias con más frecuencia de un tratamiento quirúrgico conservador, como lumpectomía o cuadrantectomía, porcentaje que llegó hasta el 83,9%, mientras que en las pacientes con linfadenectomía descendió al 57,9% de los casos.

La cirugía radical, del tipo mastectomía simple o radical, con o sin reconstrucción, se realizó en un porcentaje mayor en el grupo de las pacientes a las que se le había realizado un vaciamiento axilar completo (42,1%), mientras que esta cirugía sólo se precisó en un 16,1% de las pacientes con ganglio centinela.

Las diferencias en las frecuencias del tipo de cirugía, radical o conservadora que se realizó en cada uno de los grupos analizados, fueron estadísticamente significativas con una ( $p= 0,002$ ).

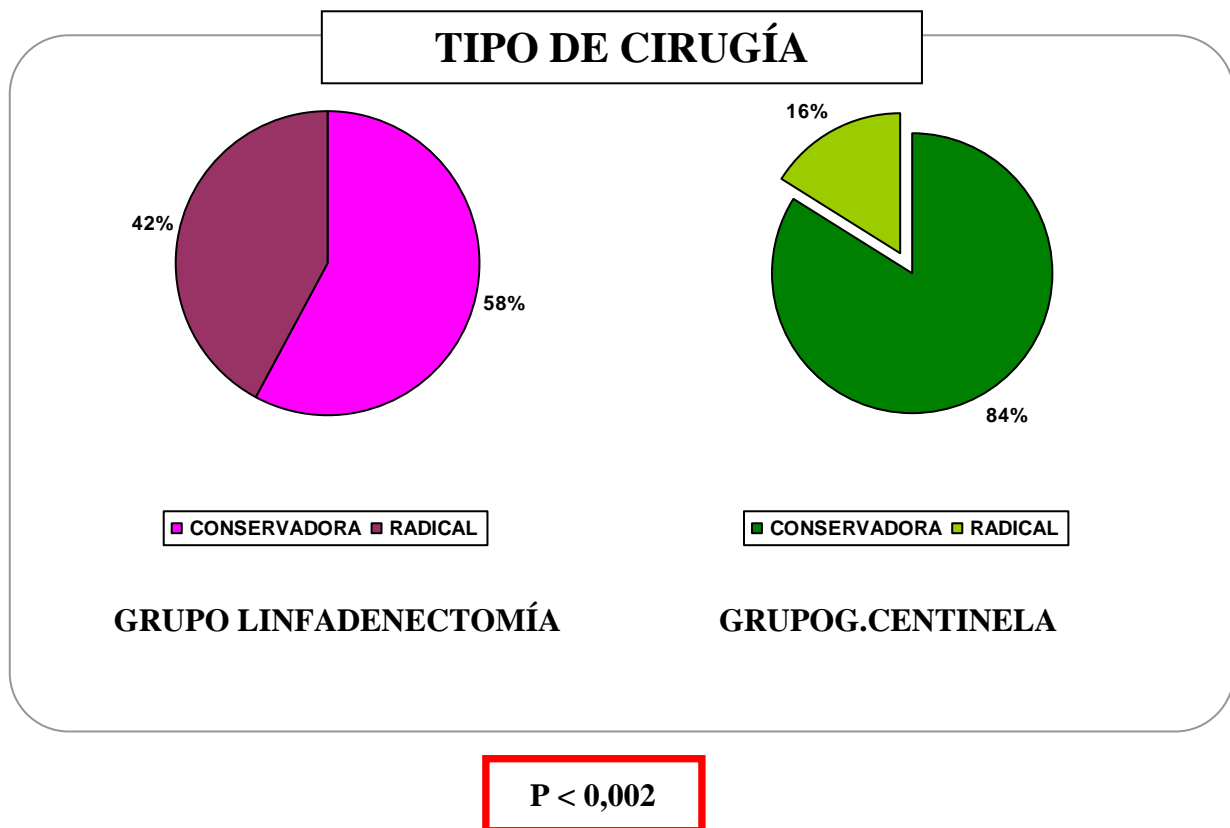


Figura 81. Tipo de cirugía. Sectores

#### 4.1.3.4.2. Márgenes quirúrgicos:

La presencia de bordes libres, es decir, a más de 3mm del lecho tumoral, se encontró en el 56,4% de las pacientes a las que se realizó una linfadenectomía y en el 50% de las del grupo de ganglio centinela.

Bordes escasos, es decir, a menos de 3mm del lecho tumoral, se encontró en un total de 12 pacientes, 5 pertenecía al grupo de las linfadenectomías y 7 al grupo del ganglio centinela.

En el 34,3% de las pacientes se informó que los bordes estaban afectados. En todos los casos se amplió la disección, en el mismo acto quirúrgico, cuando hubo estudio intraoperatorio, o en una segunda intervención si dicho estudio fue diferido.

No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos ( $p=0,570$ ).

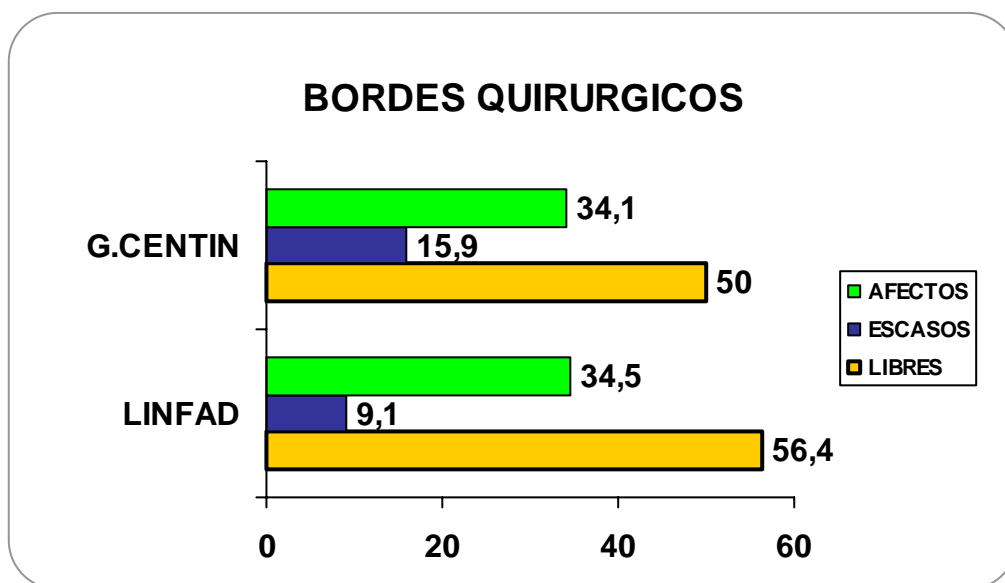


Figura 82. Bordes quirúrgicos. Diagrama de barras

**P = 0,570**

#### 4.1.3.4.3. Afectación axila

En el grupo del ganglio centinela, la axila estaba libre en el 87,9% de las pacientes, por lo que en ellas no fue necesario realizar linfadenectomía y, por tanto, someterlas al riesgo de la misma. En el grupo de las linfadenectomías se diagnosticó afectación de los ganglios axilares en el 61,4% de los casos. Por tanto, hubo afectación axilar en el 12,1% de las mujeres del grupo del ganglio centinela. Y en el 38,6% de las del grupo de linfadenectomías.

Existe una significación estadísticamente significativa de  $p < 0,0001$ .

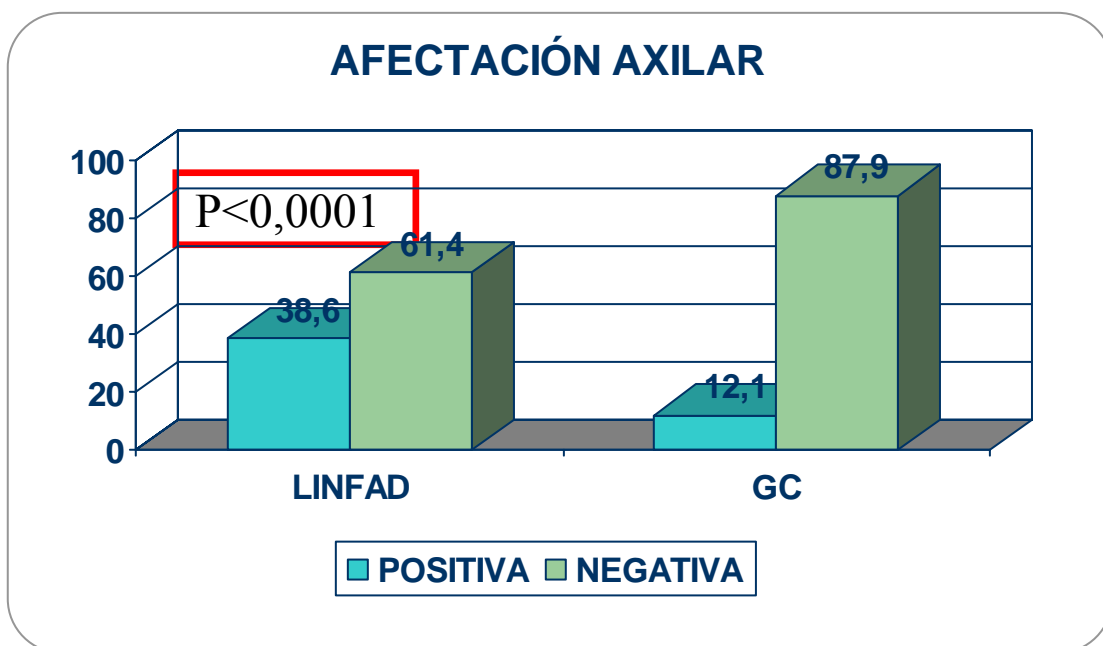


Figura 83. Afectación Axilar.

#### **4.1.3.5. VARIABLES TERAPÉUTICAS:**

##### **4.1.3.5.1. Quimioterapia:**

Las pacientes sometidas a vaciamiento axilar recibieron quimioterapia con más frecuencia que las del grupo a las que se les practicó biopsia selectiva del ganglio centinela, con unos porcentajes del 66,1% y 45,7% respectivamente.

El estudio estadístico, mediante el test de Chi- cuadrado, nos mostró la significación estadística,  $p = 0,038$ .

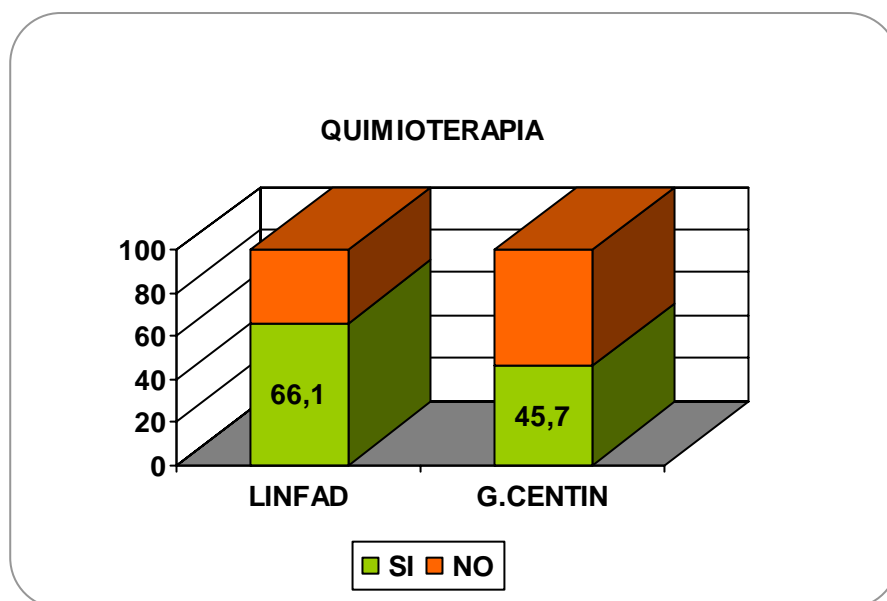


Figura 84. Quimioterapia. Diagrama de barras.

**$P < 0,038$**



#### 4.1.3.5.2. Radioterapia:

Las pacientes del grupo de BSGC recibieron con más frecuencia tratamiento radioterápico (93,5%). Hecho que está en relación con el mayor porcentaje de tratamientos conservadores de la mama.

En el grupo de las linfadenectomías este porcentaje fue del 77,4 %, inferior al del grupo de BSGC. En estas pacientes, como ya se ha descrito, hubo un número mayor de cirugías radicales, incluso en algún caso, con factores pronósticos desfavorables, a este tratamiento quirúrgico se asoció con radioterapia coadyuvante.

Esta asociación alcanzó la significación estadística  $p = 0,026$ .

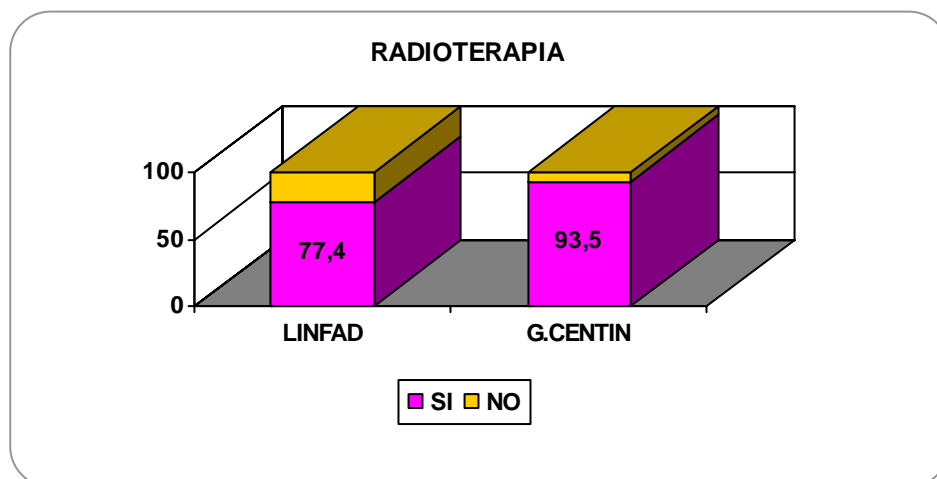


Figura 85. Radioterapia. Diagrama de barras

**$P < 0,026$**

#### 4.1.3.5.3. Hormonoterapia:

En relación a este tipo de tratamiento no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Las pacientes no candidatas a hormonoterapia fueron una minoría (14,3%), aunque la ausencia de esta terapia fue más frecuente en el grupo de las linfadenectomías (23,1% vs 4,8%). Por tanto, se beneficiaron de estos tratamientos el 85,1% del total de pacientes, siendo las del grupo de BSGC las que más se beneficiaron del mismo con un 95,1%.

Todas las mujeres que presentaron receptores hormonales positivos fueron tratadas con hormonoterapia, a las que hay que sumar aquellas que por ser éstos desconocidos o que por presentar factores pronósticos desfavorables se decidió también realizar dicho tratamiento.

Esta terapia incluyó la administración de tamoxifeno o un fármaco perteneciente al grupo de los inhibidores de la aromatasas (anastrozol, letrozol ó exemestano). En ninguna paciente pre-menopáusica se indicó tratamiento con inhibidores de la aromatasas. En cambio, en el grupo de mujeres post-menopáusicas casi todas fueron tratadas con este grupo de fármacos, sólo en una minoría se indicó tamoxifeno, ya que se intentaba evitar los efectos secundarios (dolores articulares, osteoporosis, etc) de los inhibidores de la aromatasas.

Tabla 66. Hormonoterapia

	Si	No
Ganglio centinela	95,2 %	4,8%
Linfadenectomía	76,9%	23,1%

#### 4.1.3.6. INMUNOHISTOQUÍMICA:

##### 4.1.3.6.1. Receptores hormonales:

En el estudio inmunohistoquímico de los receptores estrogénicos en ambos grupos no se encontraron diferencias estadísticamente significativas  $p = 0,178$ .

En la mayoría de las pacientes de nuestra serie, los receptores estrogénicos fueron positivos (84,9%). La distribución en ambos grupos fue similar, un 78,1% en el grupo de las linfadenectomías y un 88,9% en el grupo del ganglio centinela.

			Ganglio centinela		
			0	1	Total
Recep Estrogénicos	Negativos	Recuento	7	6	13
		% de Ganglio centinela	21,9%	11,1%	15,1%
	Positivos	Recuento	25	48	73
		% de Ganglio centinela	78,1%	88,9%	84,9%
Total		Recuento	32	54	86

Tabla 67. Tabla de contingencia Recep Estrogénicos \* Ganglio centinela

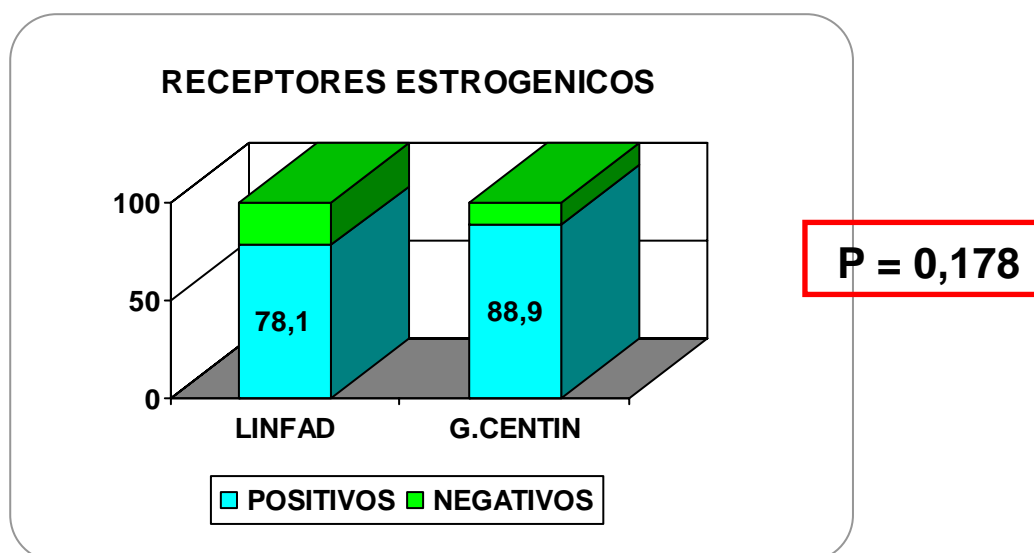


Figura 86. Receptores Estrogénicos. Diagrama de Barras.

Respecto a la presencia de receptores de progeterona, al igual que en el de los receptores estrogénicos, no se encontró significación estadística  $p=0,97$ .

Hasta un 77,6% de las pacientes estudiadas presentaron receptores positivos. Un 67,7% en el grupo de las linfadenectomías y un 83,3% en el del gaglio centinela.

			Ganglio centinela		Total
			0	1	
Recep Progesterona	Negativos	Recuento	10	9	19
		% de Ganglio centinela	32,3%	16,7%	22,4%
	Positivos	Recuento	21	45	66
		% de Ganglio centinela	67,7%	83,3%	77,6%
Total		Recuento	31	54	85

Tabla 68. Tabla de contingencia. Receptores Progesterona.

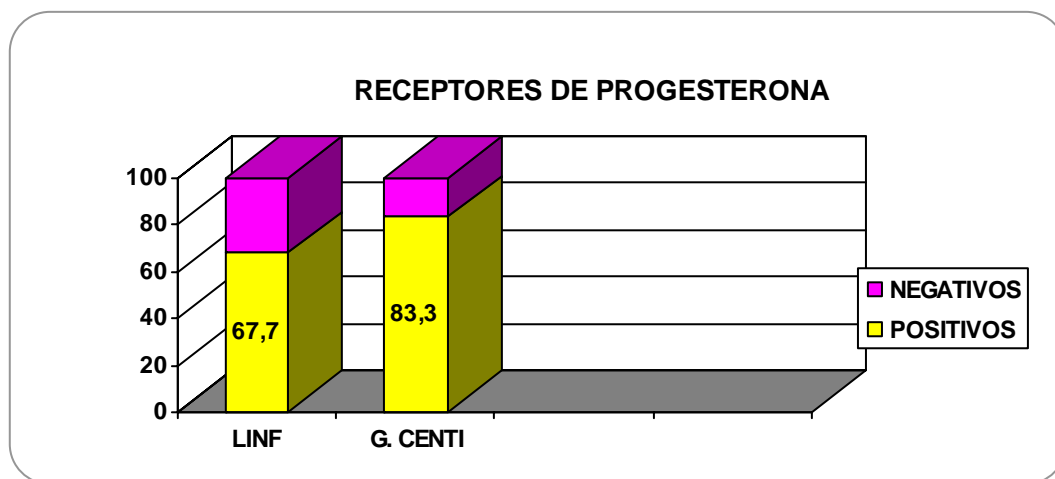


Figura 87. Receptores Progesterona. Diagrama de Barras.

**P= 0,97**

#### 4.1.3.6.2. Cerb2:

En relación a este marcador, se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos ( $p = 0,037$ ). Así, en el grupo de las linfadenectomía dicho marcador fue negativo en el 75,9% de las pacientes, mientras que sólo estaba ausente en el 48,1% de las pacientes del grupo del ganglio centinela.

**P = 0,037**

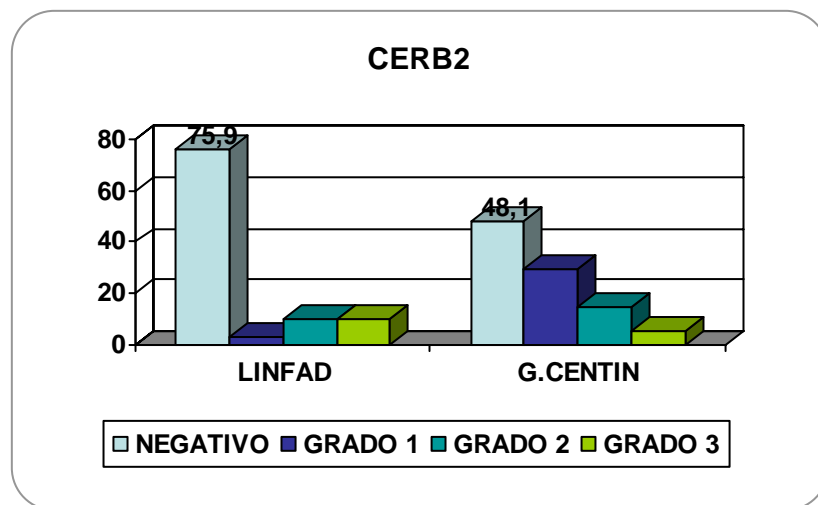


Figura 88.Cerb2. Diagrama de barras.

#### 4.1.3.1. ANÁLISIS DE LA ESTANCIA HOSPITALARIA Y COSTE ECONÓMICO

La estancia hospitalaria y gastos derivados de la misma fueron inferiores en el grupo del ganglio centinela, con diferencias estadísticamente significativas.

En el grupo de BSGC, la estancia media fue de 2 días y en el de linfadenectomía axilar completa de 6 días, con independencia del proceso quirúrgico asociado a la mama.

	GC	LINFAD
Días	2	6
Pacientes	62	57
Días totales	124	342

Tabla 69. Estancia hospitalaria.

El coste por día de hospitalización (alimentación, limpieza, anestesia, quirófano, etc) es de **619.29 €** según datos del “Servicio de Gestión de Costes Clínicos”

Para poder realizar este estudio en ambas pruebas se utilizaron los datos aportados por la “Unidad Gestión de Costes Clínicos” de nuestro hospital.

Todos los procedimientos quirúrgicos están traducidos en una serie de códigos, denominados GRDs y a ellos va asociada una estancia media ligada a cada procedimiento. Grupos Relacionados por el Diagnóstico (GRD) constituyen un sistema

de clasificación de pacientes que permite relacionar los distintos tipos de pacientes tratados en un hospital (es decir, su casuística), con el coste que representa su asistencia. En la actualidad se utilizan tres versiones principales de GRD.

Al calcular los días totales de estancia hospitalaria, se observa que en el grupo del ganglio centinela es de 124 días (62 pacientes x 2 días de estancia media) y en el de las linfadenectomías de 342 (57 pacientes x 6 días de estancia media).

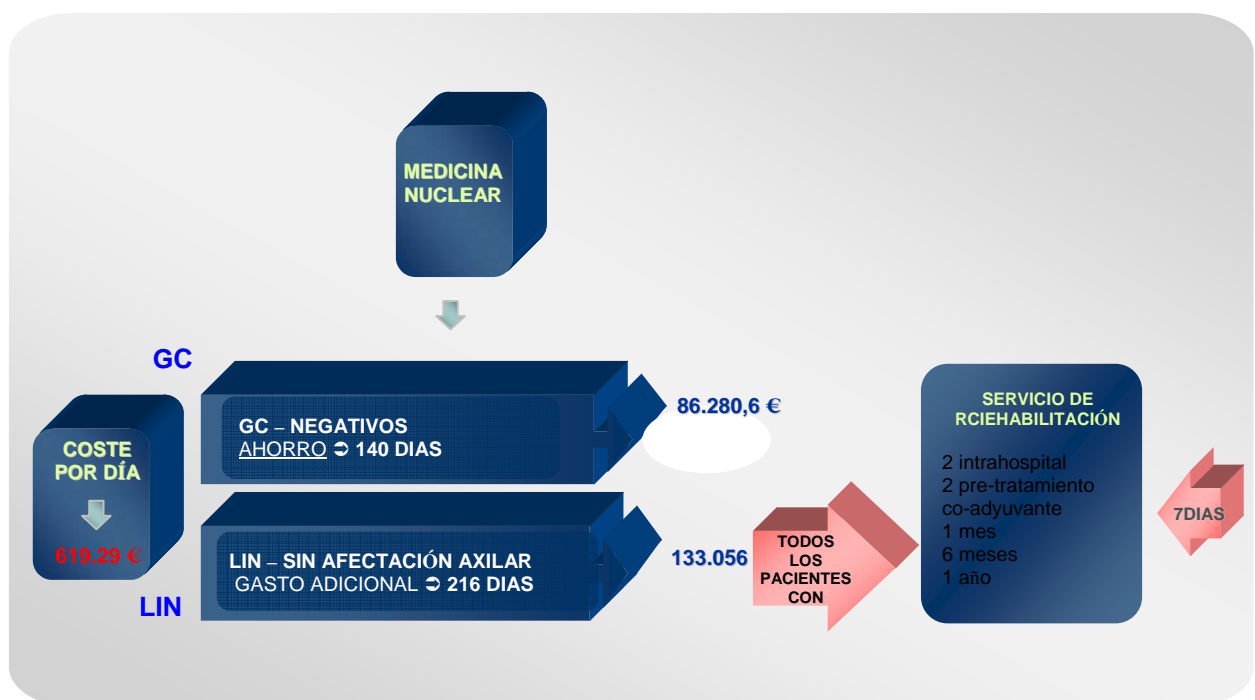


Figura 89. Análisis coste económico.

Para realizar un análisis real de los costes, hay que diferenciar, por una parte, el grupo de BSGC que no presentan afectación axilar (87,9%) de las del grupo que con, dicho tipo de biopsia, presentaban afectación axilar, ya que en estas mujeres se hace linfadenectomía y, por tanto, hay que incluirlas en este grupo. También hay que tener en cuenta a las pacientes en las que de entrada se realizó linfadenectomía, y en las que, tras el estudio histológico se vió que no había afectación axilar. En el estudio éstas representaron el 61,4% de los casos, mujeres que podrían haberse beneficiado de la BSGC.

Por tanto, de cada 10 pacientes sometidas a biopsia de ganglio centinela, sólo una (1,3%) alargará su estancia hospitalaria por tener que completar el tratamiento con un vaciamiento axilar completo. Mientras que de cada 10 pacientes tratadas con linfadenectomía, casi 4 (3,8%) tendrán una estancia mayor a la que le correspondería, ya que se les hubiera evitado de habérseles practicado una BSGC.

Por otra parte, hay que tener en cuenta que, según nuestro protocolo, todas las pacientes a las que se le ha realizado una linfadenectomía, independientemente del resultado anatomo-patológico, precisan estudio y tratamiento del Servicio de Rehabilitación. Protocolo en el que se marcan un total de 7 consultas: 2 intrahospitalarias, 2 pre-tratamiento adyuvante, una mensual, otra semestral y otra anual. Estos cuidados generan un gasto adicional.

Otro factor, positivo para el grupo de BSGC, pero que puede actuar como un factor de confusión, es que en general las pacientes sometidas a este tipo de biopsia tienen con mayor frecuencia centinela tratamientos quirúrgicos menos radicales que aquellas mujeres a las que se hace una linfadenectomía, de hecho, significativamente, influye alargando la estancia hospitalaria. Así como el ser portadoras de drenajes.

Como sesgo, claro está, en el grupo de BSGC habría que incluir así mismo, el coste que representa la actuación de profesionales del Servicio de Medicina Nuclear y el del radioisótopo necesario para realizar la técnica.



## **4.2. RESULTADOS TÉCNICA DE ROLL**

### **4.2.1 RESULTADOS SOBRE BIOPSIAS QUIRÚRGICAS**

#### **4.2.1.1. Técnicas de las biopsias quirúrgicas:**

La evolución de las diferentes técnicas de biopsias quirúrgicas en nuestro Hospital se refleja en la siguiente tabla.

El número de biopsias realizadas mediante guía metálica permaneció estable desde el año 2005 hasta el 2008, año en el que se introdujo la técnica de Roll y se observa un descenso notable de la biopsia guiada con arpón que, en la actualidad, queda relegada a casos en los que por problemas organizativos el Servicio de Medicina Nuclear o el de Radiología, no pueden realizar la técnica o en los casos de multifocalidad/multicentricidad. A pesar del incremento de la incidencia del cáncer de mama desde 2005, la introducción de la técnica del mamotomo ha permitido que la tasa de biopsias con arpón permanezca estable

Las biopsias intraoperatorias han experimentado un aumento significativo, ya que, según nuestro protocolo, lesiones palpables con diagnóstico histológico previo, se les realiza biopsia intraoperatoria de bordes para confirmar que los márgenes están libres..

El aumento de la tasa de biopsias diferidas puede estar relacionado con el deseo de las pacientes con patología benigna a que le extirpe la lesión, a pesar de que, gracias a la cada vez mayor precisión de los métodos de imagen, en la mayoría de los casos el diagnóstico de sospecha prequirúrgica era de no malignidad.

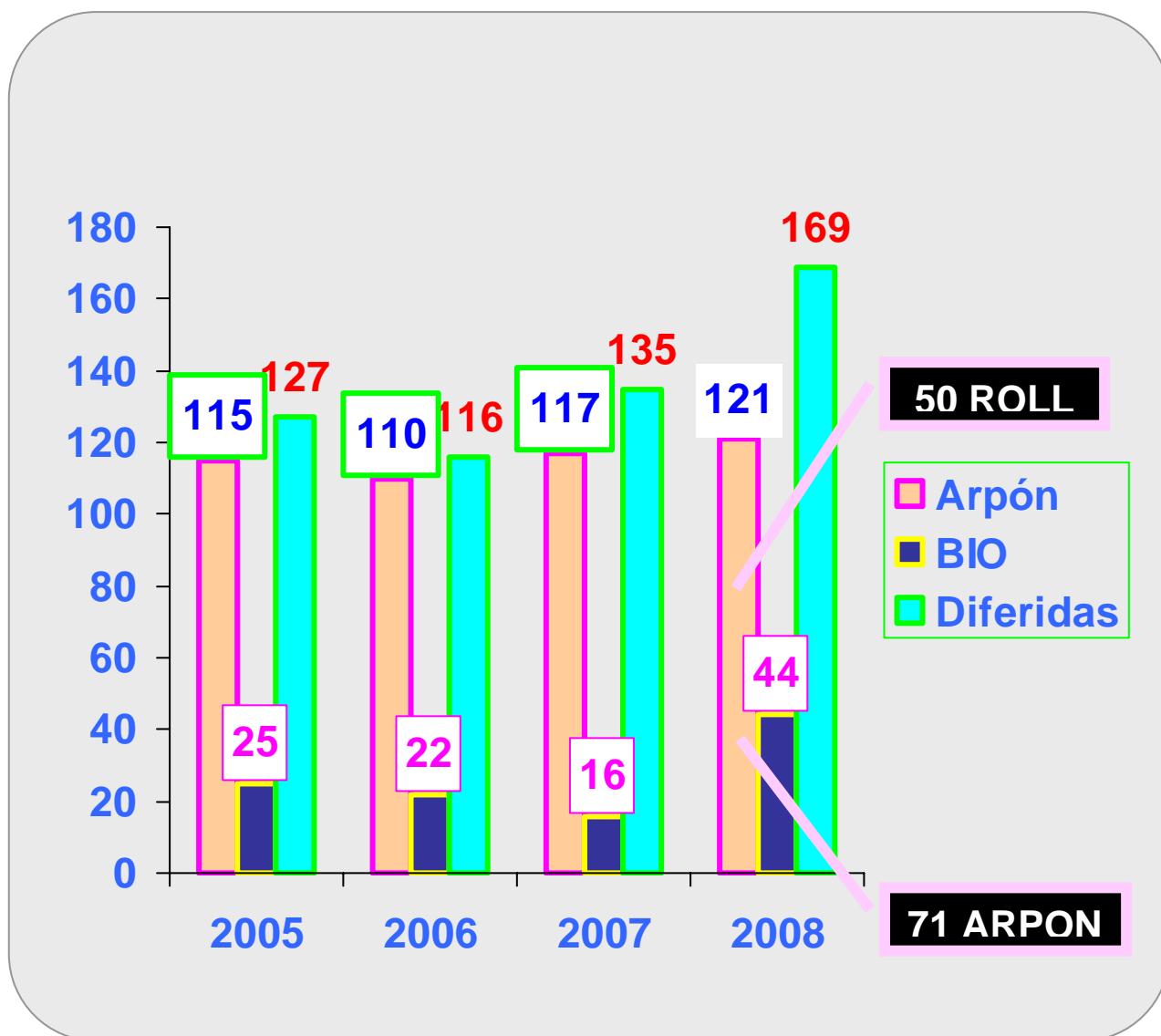


Figura 90. Biopsias quirúrgicas.

#### 4.2.1.2. Motivo de consulta:

Durante el año 2008, el motivo de consulta fue muy variado.

Las lesiones no palpables de mama constituyeron el 38,9% de los casos. Se trataba de mujeres asintomáticas que presentaron un hallazgo mamográfico casual detectado dentro de un programa de screening o de forma oportunista. Este hecho, hace años, representaba un porcentaje muy inferior.

A pesar de la introducción de las campañas de cribado y los avances en los métodos de imagen, más de la mitad de las mujeres (57,8%), acudieron por un hallazgo exploratorio, bien por autoexploración o por exploración médica. Circunstancia que puede explicarse por la, quizás, poca adhesión de las mujeres de nuestro área sanitaria al programa de screening y al bajo nivel socio-económico asociado.

El 3,6% restante, que se inclluyen dentro del apartado de otros, estaba formado por pacientes remitidas desde oncología médica, cirugía general u otros centros hospitalarios.

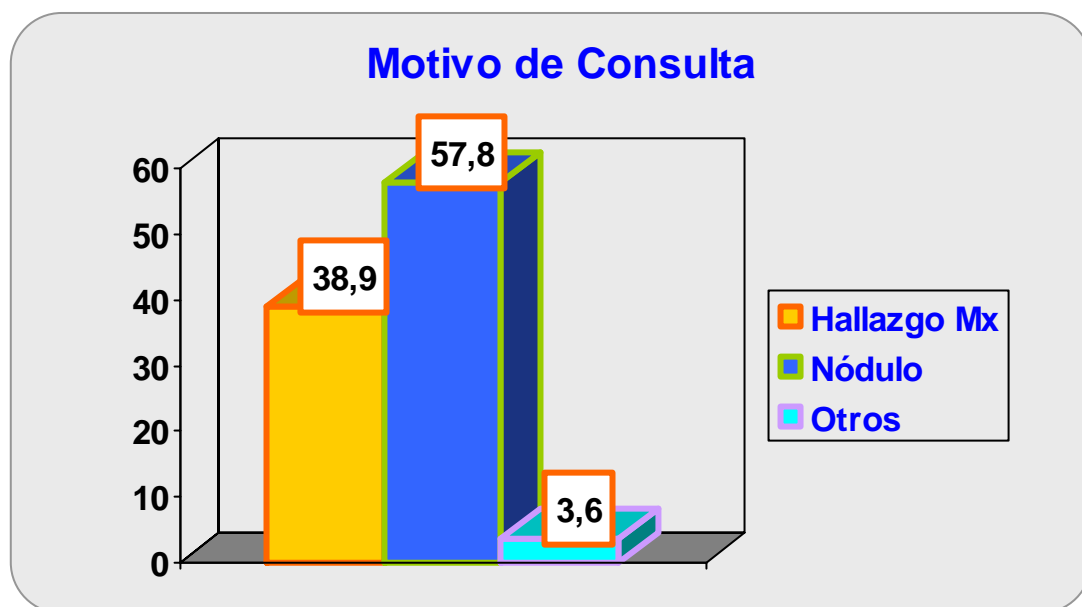


Figura 91. Motivo de Consulta.

#### 4.2.1.3. Método diagnóstico:

El método diagnóstico de los carcinomas diagnosticados durante el 2008 también fue variable como su forma de presentación.

Al ser la lesión palpable, el motivo de consulta más frecuente es lógico que la BAG fuera el método de biopsia más utilizado (35.4%). Con ello se confirmaría diagnóstico histológico previo al acto quirúrgico.

En las lesiones no palpables (38.9%) el método de biopsia más utilizado fue el mamotomo con un 29.2% , con lo que en estos casos se evitó el ingreso hospitalario y la biopsia quirúrgica con anestesia. Sólo en el 14% de estas lesiones se realizó biopsia con arpón. Son casos en los que por problemas técnicos o localizaciones de las lesiones poco favorables dificulta o imposibilita la práctica de mamotomo.

Por tanto, el número de biopsias con arpón ha disminuído, hasta el punto que en la actualidad la mayoría son terapéuticos.

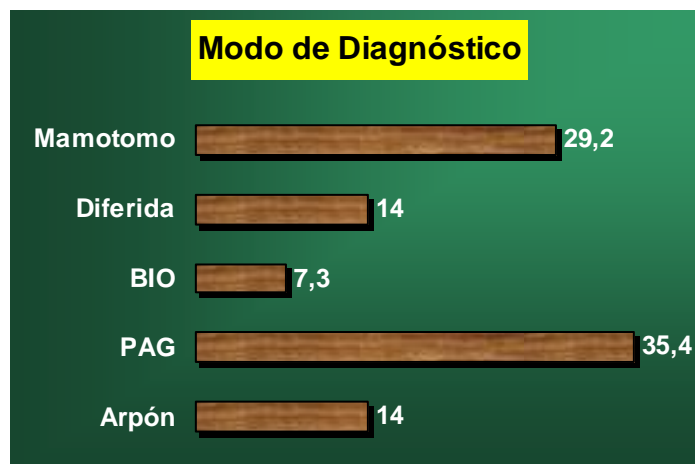


Figura 92. Modo de Diagnóstico.

## 4.2.2. RESULTADOS DEL ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA TÉCNICA DE ROLL

Los resultados de nuestro estudio en los casos de la realización de la técnica de Roll fueron los siguientes :

### 4.2.2.1. VARIABLES EPIDEMIOLÓGICAS:

#### 4.2.2.1.1. Edad:

El rango de edad estaba comprendido entre (32,8 – 80,2 años) con una media de edad de las pacientes de 60 años. El IC para la media del 95 % (57,21 - 62,84).

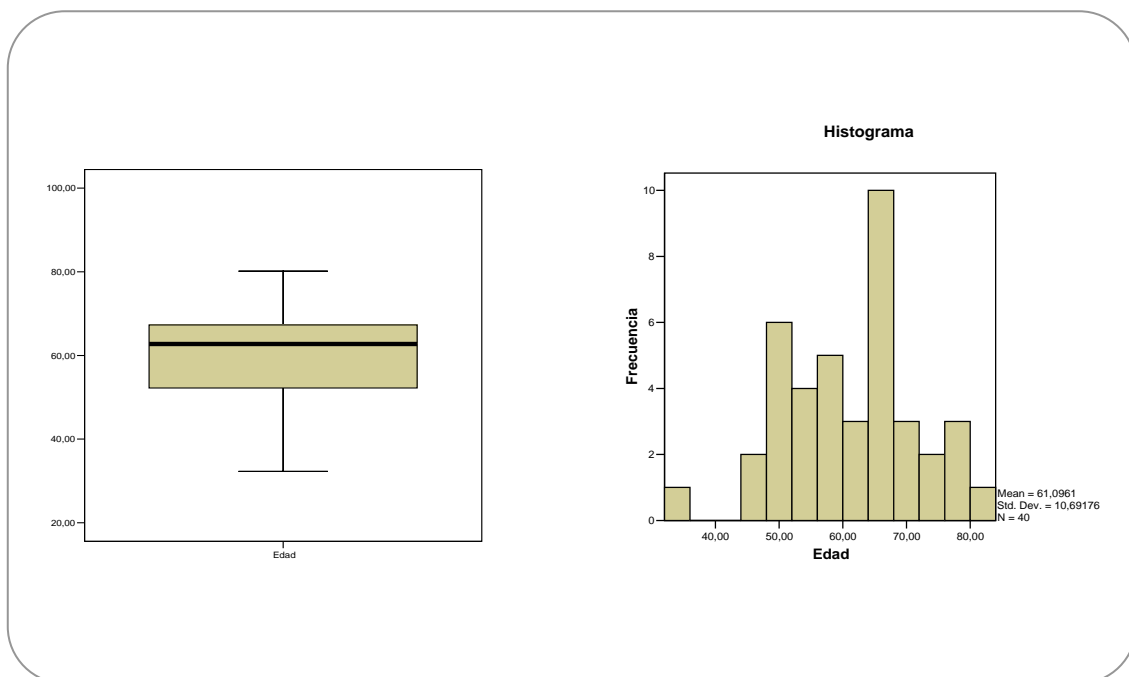


Figura 93 y 94. Edad a la cirugía.

#### 4.2.2.1.2. Estado menopáusico:

Cuatro de cada 5 pacientes eran post-menopáusicas, por tanto, sólo el 16 % estaban en el periodo reproductivo.

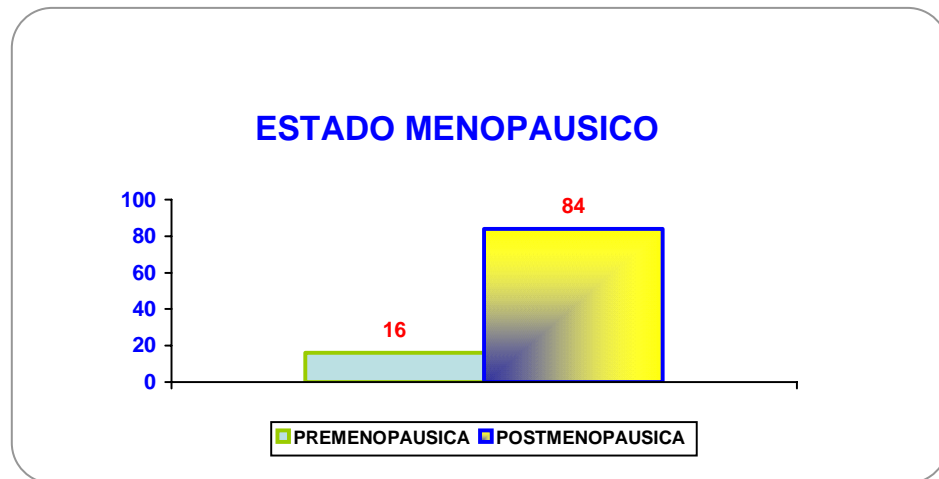


Figura 95.Estado Menopáusico

#### 4.2.2.1.3. Antecedentes familiares de cáncer de mama:

La historia familiar de cáncer de mama, definida como la existencia de uno varios antecedentes de primer o segundo grado en la familia, se encontró en casi una cuarta parte de las pacientes (22%).

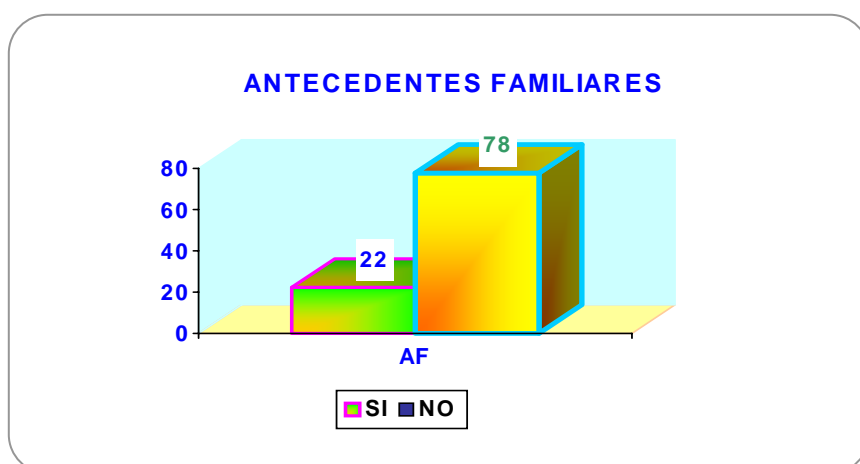


Figura 96. Antecedentes Familiares.

#### 4.2.2.1.4. Antecedentes personales de cáncer de mama:

A diferencia de lo descrito en el apartado anterior, el antecedente personal de cáncer de mama, definido como proceso tumoral in situ o infiltrante, tan sólo aparece en el 6% de las pacientes.

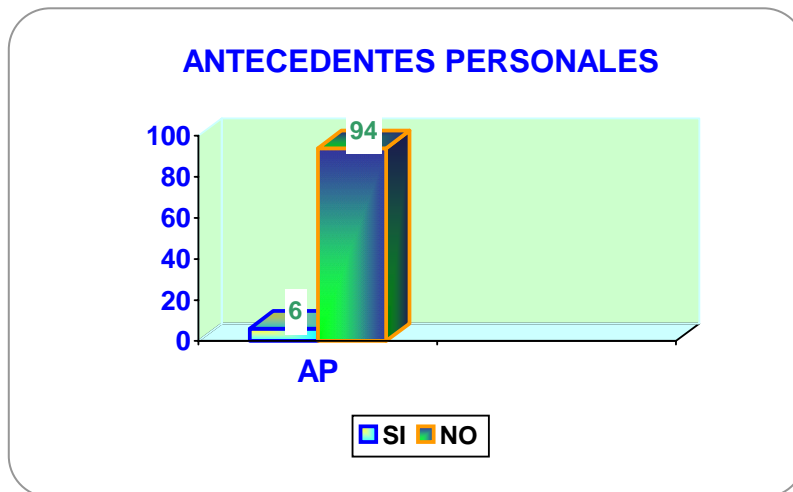


Figura 97. Antecedentes Personales.

#### 4.2.2.1.5. Menarquia:

La menarquia en nuestras paciente presenta un rango comprendido entre 9 – 16 años, con una media de 12 años.

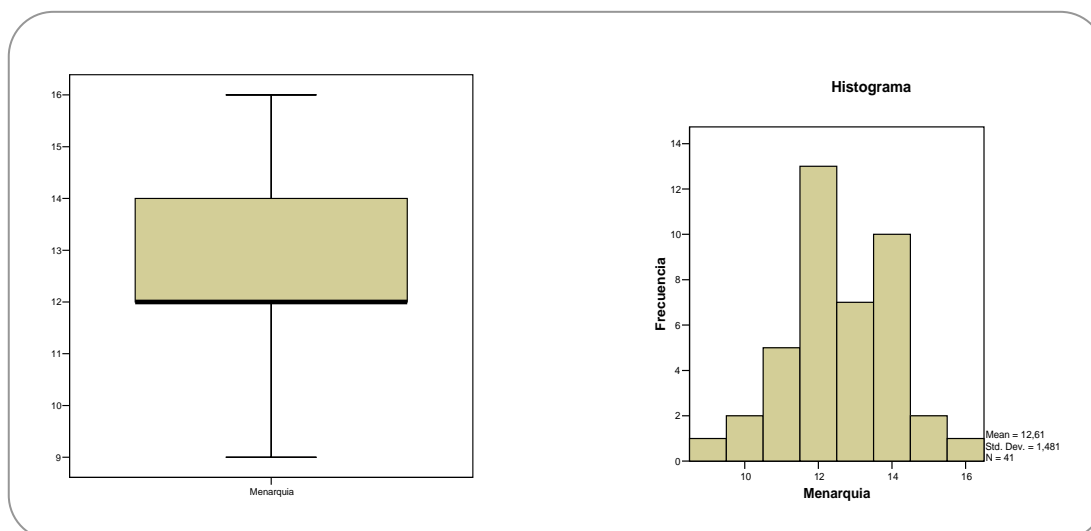


Figura 98 y 99. Menarquia.

#### 4.2.2.1.6. Paridad:

Más de la mitad de las mujeres de este grupo (52 %) habían tenido dos embarazos, representando el grupo de nuligestas un porcentaje tan sólo del 16% del total.

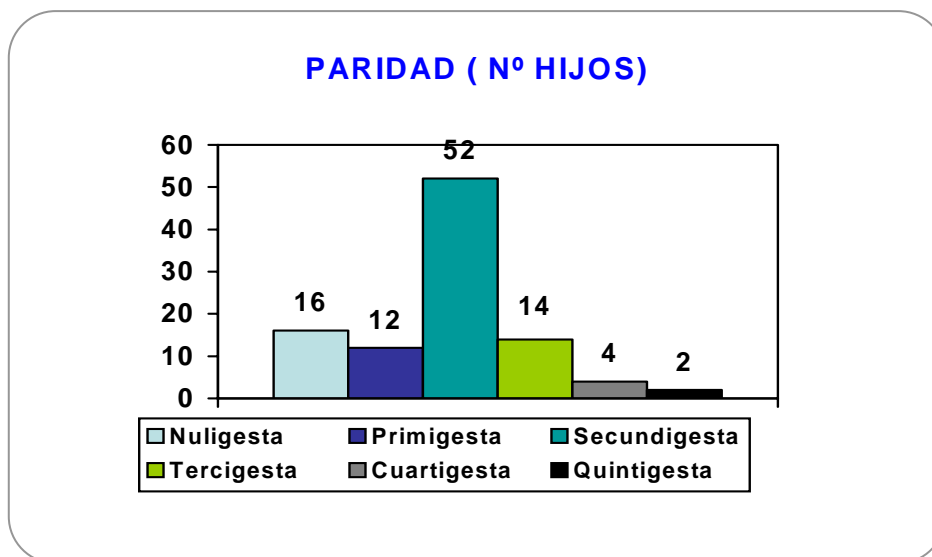


Figura 100. Paridad.



#### **4.2.2.2. VARIABLES RELATIVAS AL TUMOR:**

##### **4.2.2.2.1 Tamaño tumoral :**

La media del tamaño tumoral encontrado en las lesiones no palpables de mama fue de 1,4 cm con un rango de 0,5-2,6cm.

Descriptivos			Estadístico	Error típ.
Tamaño	Media		1,142	,0735
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	,994	
		Límite superior	1,290	
	Media recortada al 5%		1,102	
	Mediana		1,000	
	Varianza		,260	
	Desv. típ.		,5094	
	Mínimo		,5	
	Máximo		2,6	
	Rango		2,1	
	Amplitud intercuartil		,5	
	Asimetría		1,190	,343
	Curtosis		1,165	,674

Tabla 70. Tamaño tumoral. Datos descriptivos.

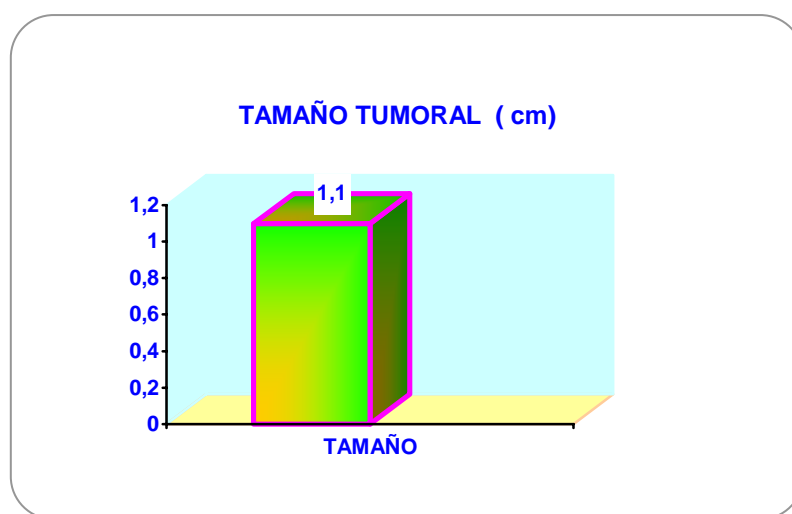


Figura 105. Tamaño tumoral.

**4.2.2.2.2. Localización:**

La localización más habitual de la lesión no palpable de mama fue el cuadrante superno-externo de la mama izquierda, con un predominio de la mama izquierda sobre la derecha de casi un 2:1. Casi la mitad de las lesiones de mama se localizaron en el CSE. En un 2% de los casos las lesiones fueron bilaterales.

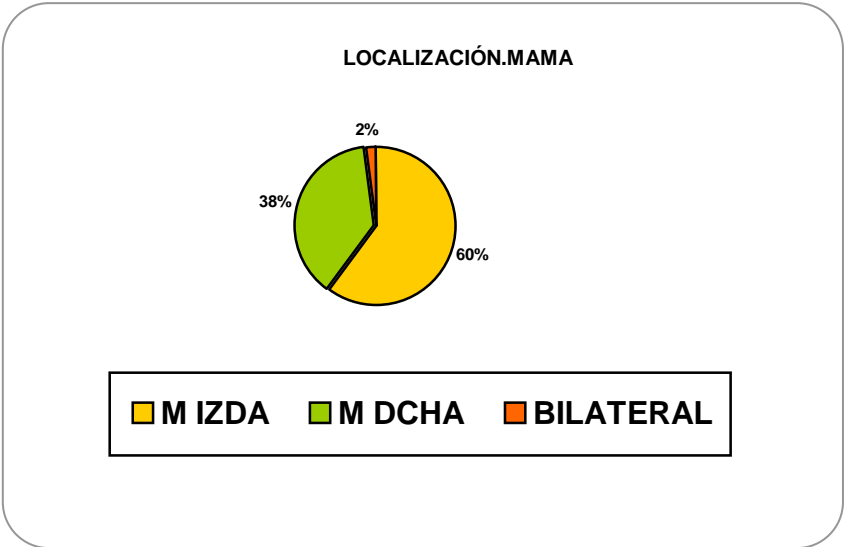


Figura 101. Localización Mama.

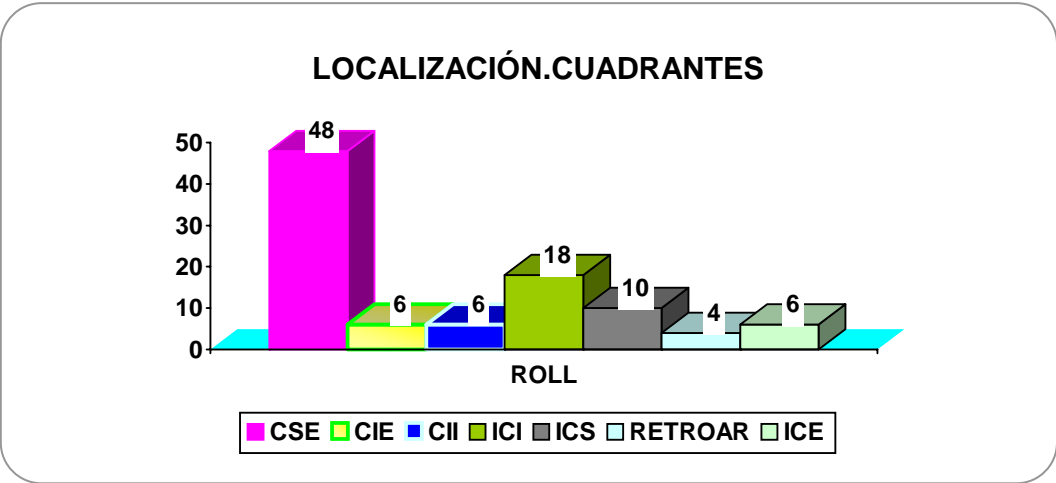


Figura 102. Localización. Cuadrantes.

#### 4.2.2.2.3. Anatomía-patología:

En 9 de cada 10 casos de lesiones no palpables de mama que se extirparon mediante la técnica Roll, el diagnóstico fue de carcinoma, por tanto, sólo 1 de cada 10 corresponden a patología benigna.

El subtipo de cáncer más frecuente (36,6%) fue el CDIS, siendo el CDI el segundo en frecuencia (28,6%). Dentro de la patología benigna, la hiperplasia ductal atípica fue la más frecuente con un 4,1% de casos.

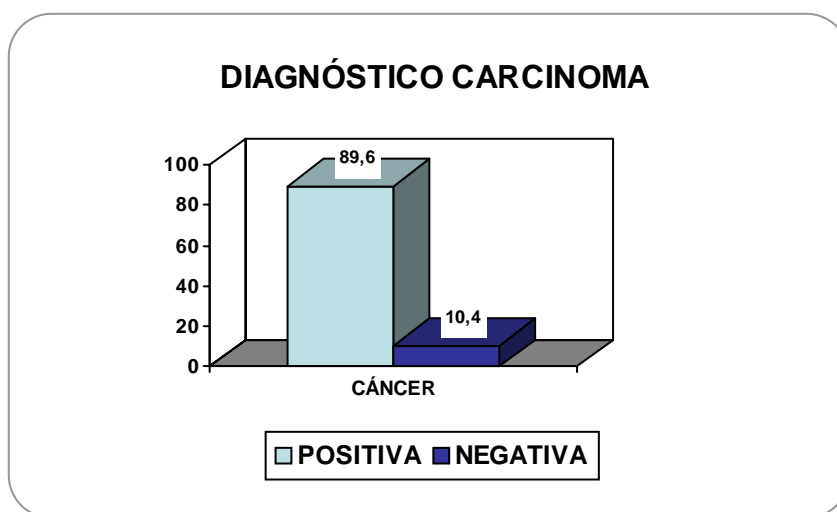


Figura 106. Diagnóstico Carcinoma.

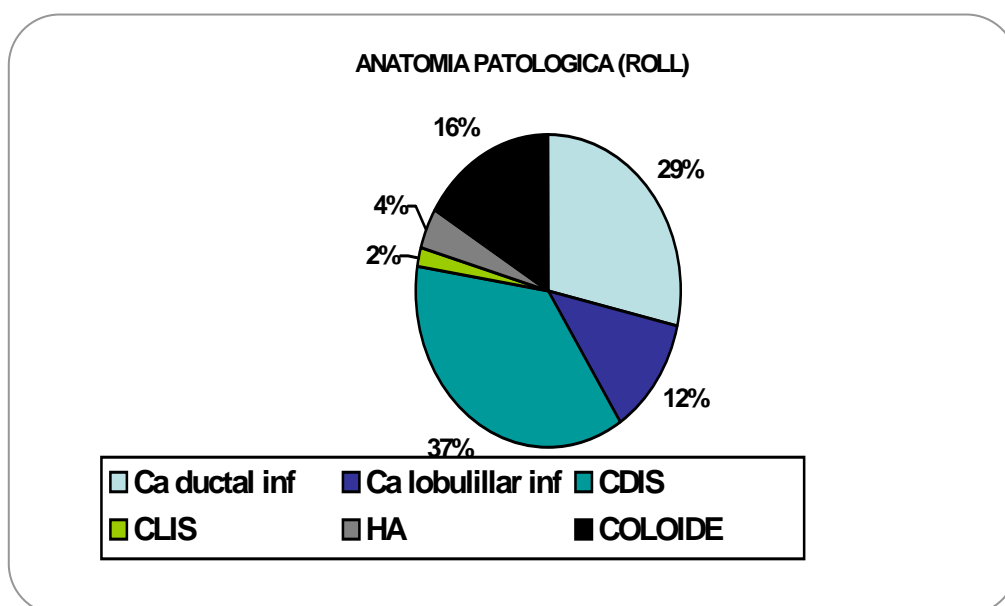


Figura 107. Anatomía-Patológica.

#### **4.2.2.3. VARIABLES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICAS:**

##### **4.2.2.3.1. Lesión radiológica. Bi-rads:**

El nódulo no palpable fue el hallazgo radiológico más frecuente con un 50%. La presencia de microcalcificaciones fue del 30% y la densidad asimétrica del 20%.

En la clasificación Bi-rads recomiendan biopsia en la categoría 4 y 5, siendo la 3 destinada a casos en los que la paciente presente cancerofobia, etc. En nuestro estudio este grupo de pacientes sólo representó el 2%, ya que la mayoría de las lesiones se catalogaron como Bi-rads 4 (58%) y Bi-rads 5 (40%).

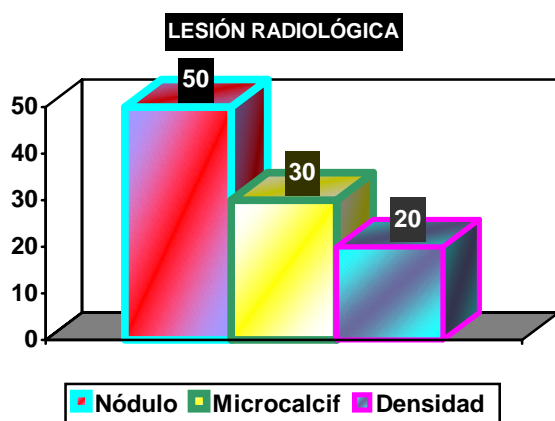


Figura 103. Lesión Radiológica

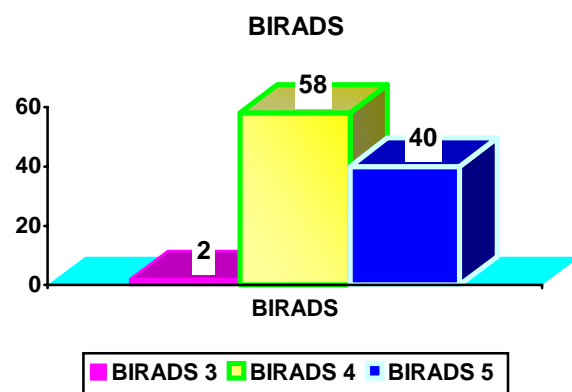


Figura 104. Bi-rads.

#### **4.2.2.4. VARIABLES QUIRÚRGICAS Y TÉCNICAS:**

##### **4.2.2.4.1. Tipo de cirugía. Localización:**

La tumorectomía con BSGC (SNOLL) fue la cirugía más realizada ya que se practicó en el 49% de las pacientes. Se siguió en frecuencia la tumorectomía radioguiada (ROLL) con un 42,9% y a gran distancia la tumorectomía con vacimiento axilar completo que representó el 6,1%. Estos casos correspondieron a carcinomas localmente avanzados o tratados con quimioterapia neoadyuvante, que al tener una respuesta clínica y radiológica favorable se convierten en lesiones no palpables. Es decir, en el mismo tiempo quirúrgico se realiza abordaje axilar en un 55.1%.

La mayoría de las lesiones (96%) fueron localizadas mediante esterotaxia. La localización mediante ultrasonidos fue muy baja (4%).

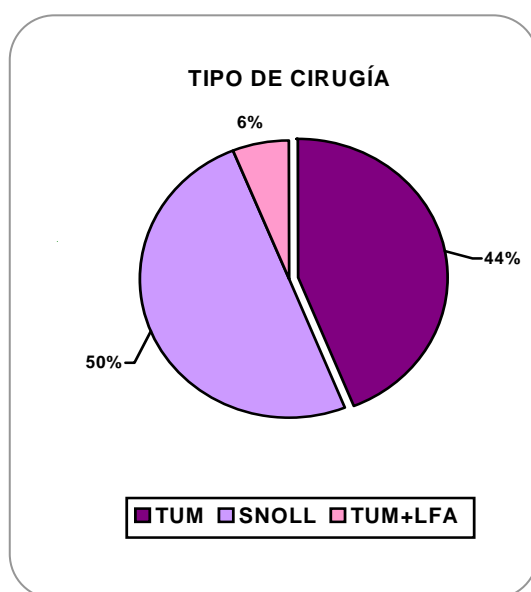


Figura 108. Tipo de Cirugía.

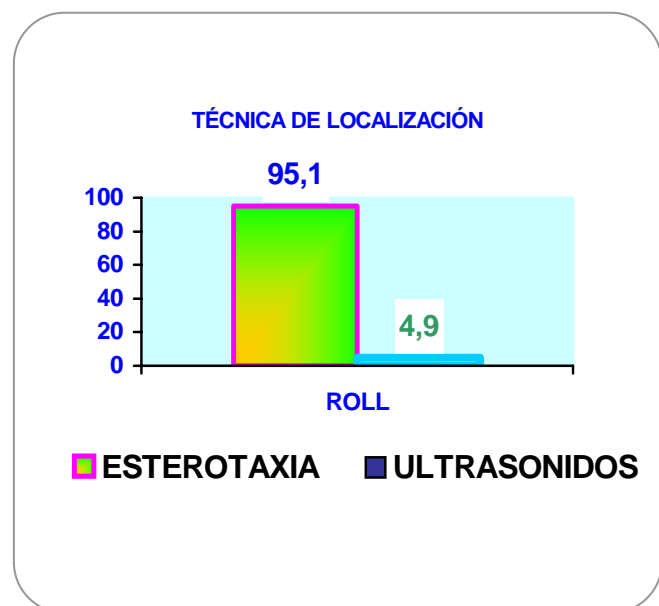


Figura. 109. Técnica de Localización.

El 65,9% de las pacientes a las que se le practicó la técnica de Roll fueron intervenidas una sola vez, mientras que el 63,4% de las pacientes con biopsia guiada con arpón tuvieron que ser reintervenidas ( $p < 0,001$ ).

En el grupo de reintervenidas tras técnica de Roll (34,1%), se incluyeron a las que presentaron márgenes afectos y algunas de las que dichos márgenes quirúrgicos estaban próximos, incluso a mujeres con márgenes libres, pero que aprovechando el abordaje axilar se creyó oportuno ampliar el lecho de la tumorectomía. En ninguno de los casos se detectó tumor residual en el estudio anatómo-patológico posterior.

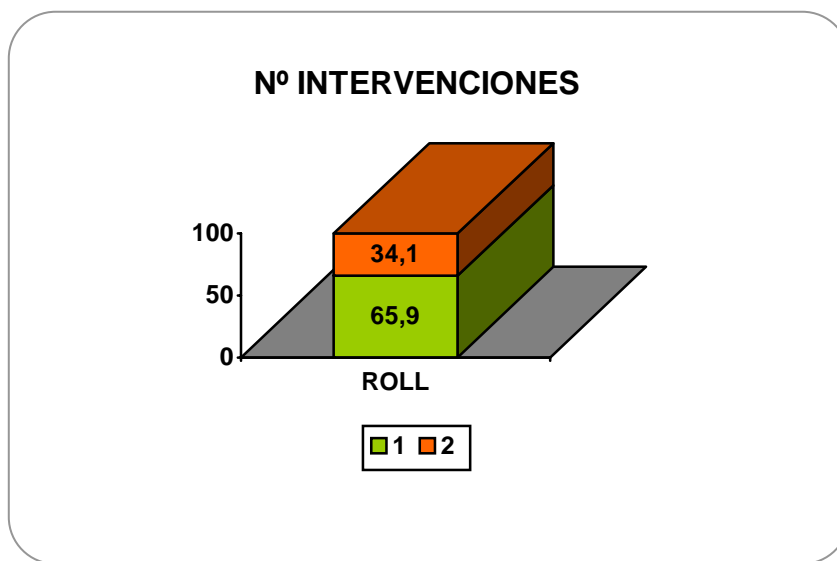


Figura 110. Número de intervenciones.

#### 4.2.2.4.2. Márgenes de resección:

En el 43.8% de los casos los márgenes estaban libres y, por tanto, no fue preciso más cirugías para completar su tratamiento. En el 37.5% de los casos se objetivaron márgenes escasos, es decir, según el protocolo de nuestro hospital, estaban a menos de 1mm, por lo que hasta casi en la mitad de los casos (15.2%), en función también de la anatomía –patológica encontrada, se amplió en un segundo acto y al mismo tiempo se realizó el abordaje axilar sino se había realizado previamente.

Por tanto, en el 18.9% de los casos, se observó afectación de uno o más bordes. Según nuestro protocolo, en estos casos hay que ampliar la tumorectomía.

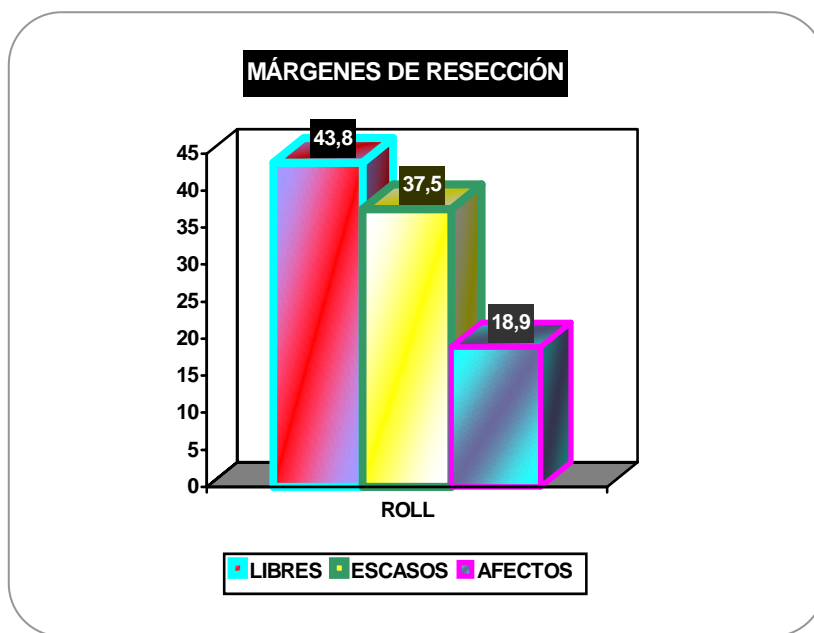


Figura 111. Márgenes de Resección.

#### **4.2.2.5. RADIOTERAPIA PARCIAL DE LA MAMA:**

##### **4.2.2.5.1. Radioterapia parcial de la mama:**

La radioterapia parcial de la mama mediante el dispositivo llamado Mammosite se realizó en el 13,7% de las pacientes, para lo que se siguió un protocolo con criterios de inclusión muy estrictos.

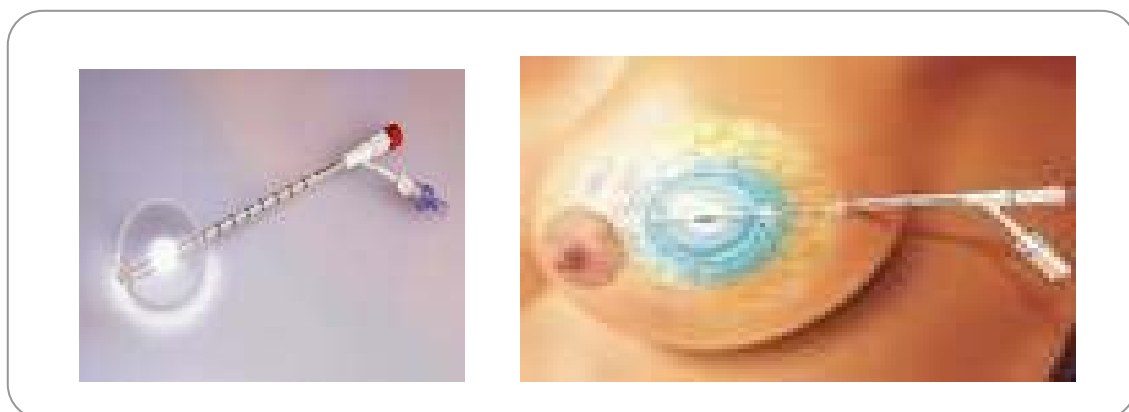


Figura 112 y 113. Dispositivo radioterapia parcial de la mama. Mammosite.

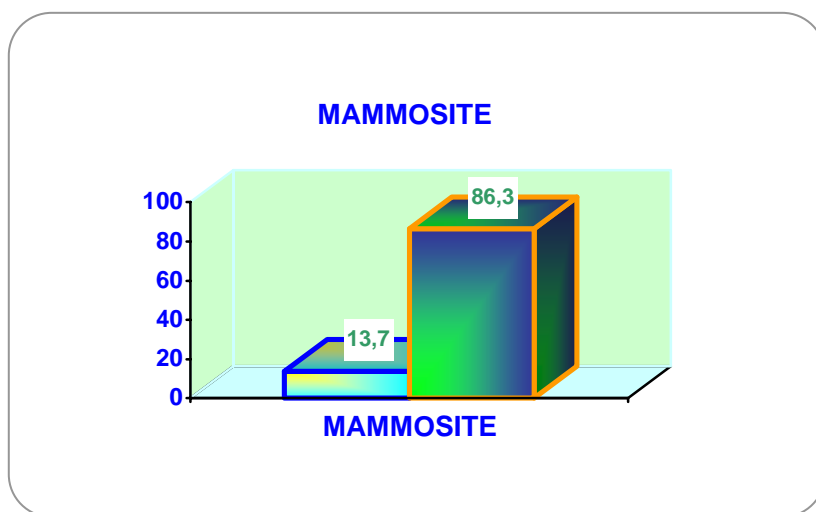


Figura 114. Radioterapia parcial de la mama. Mammosite.



#### 4.2.3. RESULTADOS DEL ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA BIOPSIA GUIADA CON ARPÓN

Se estudiaron las dos variables más significativas de esta técnica. Para ello se hizo un análisis retrospectivo de una serie de 69 arpones realizados entre el periodo de tiempo comprendido entre enero 2005- diciembre 2006.

##### 4.2.3.1. Lesiones radiológicas:

El hallazgo radiológico más frecuente con un 47% de casos fue el nódulo no palpable, siguieron en frecuencia las microcalcificaciones con un 40% y a más distancia la densidad focal asimétrica con un 11,5%.

Respecto a la técnica de roll, hay que señalar que la presencia de microcalcificaciones es inferior (30%). Hay que señalar que en los casos de microcalcificaciones dispersas, la técnica de roll no está indicada.

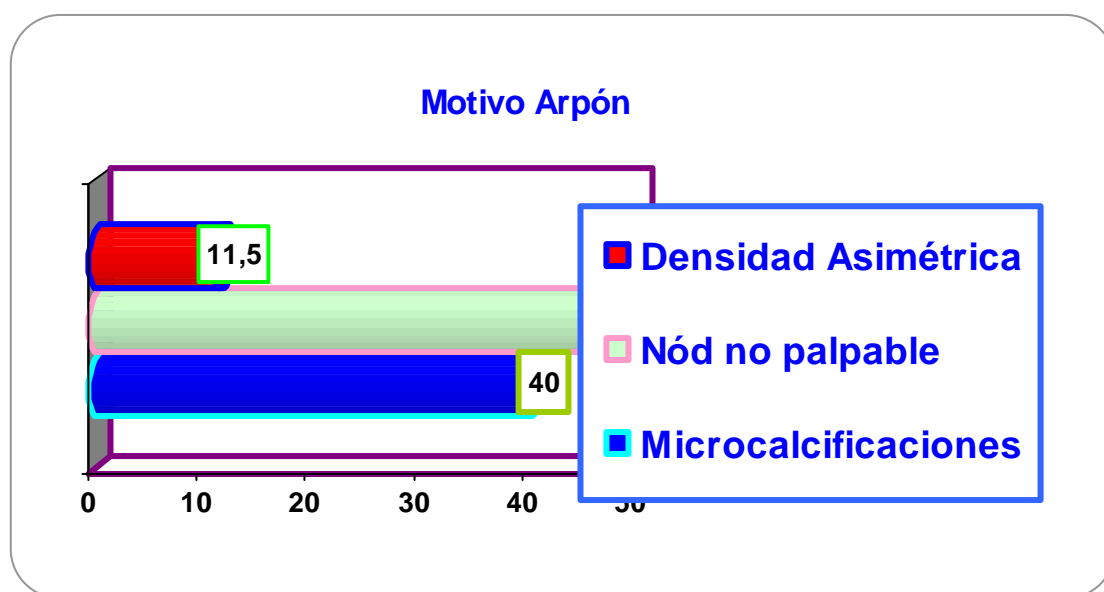


Figura 115. Motio de Arpón.

#### 4.2.3.2. Estudio de los márgenes histológicos:

El estudio de los márgenes histológicos es un aspecto importante de nuestro estudio, ya que hay un alto porcentaje de bordes afectados en los casos que se utilizó el arpón como método guía. Con la introducción de la técnica de Roll en el manejo de las lesiones no palpables de mama se consiguieron los siguientes resultados; márgenes libres 43,8%, próximos en el 37,5% y afectados en el 18,8%. Es decir, se llega a un porcentaje total de márgenes no afectados del 81,3%.

Por consiguiente, en sólo dos pacientes de cada 10, en los que se realizó la técnica de Roll, se han detectado márgenes afectados, hecho que se observó en casi la mitad, de las mujeres en las que se hizo una biopsia guiada con arpón. ( $p < 0,001$ ).

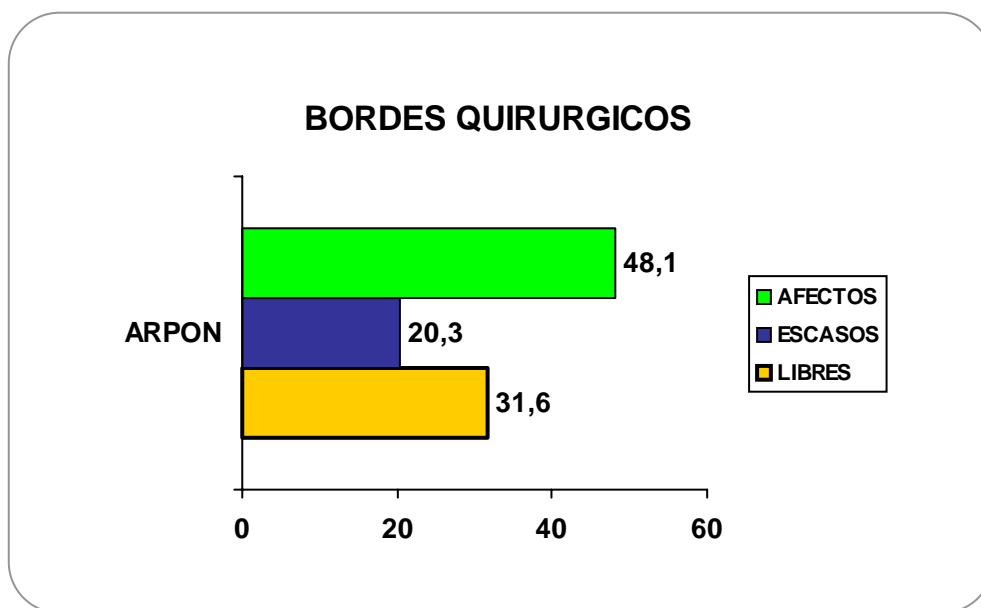


Figura 116. Bordes Quirúrgicos.

#### 4.2.4. ANÁLISIS COMPARATIVO ROLL VS ARPÓN

El estudio comparativo entre el Roll vs arpón se limita a un número reducido de variables. Exactamente se comparan, las lesiones radiológicas halladas y el porcentaje de márgenes afectos, por considerarse ambas las de mayor interés. El grupo del Roll está formado por 50 pacientes que presentaron lesiones no palpables de mama durante el año 2008, mientras que las 69 pacientes del grupo de la biopsia con arpón fueron intervenidas durante los años 2005-2006.

##### 4.2.4.1. Lesiones radiológicas:

En ambos grupos estudiados, la lesión radiológica que se observó con más frecuencia fue el nódulo no palpable, a la que le siguen en frecuencia la presencia de microcalcificaciones, sin existir diferencias significativas, aunque en el grupo del arpón se aprecia un ligero aumento con respecto al Roll (30% vs 40%) y, por último, y a gran distancia la densidad focal asimétrica, sin diferencias significativas entre ambos grupos.

Por tanto, no hay diferencias significativas en el tipo de lesión radiológica encontrada, aunque existe un ligero aumento en el grupo del arpón respecto a las microcalcificaciones, sobre todo cuando éstas son dispersas, ya que en estos casos no está indicado realizar la técnica de Roll.

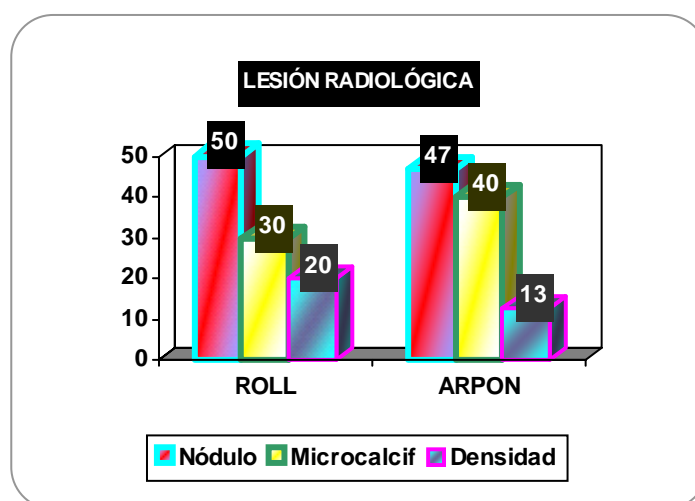


Figura 117. Lesión Radiológica.

#### 4.2.4.2. Márgenes histológicos:

Una de las cuestiones más importantes, sino la más importante, a la hora de evaluar la utilidad práctica de ambas técnicas, es el resultado que se obtiene respecto al estudio de los márgenes de la lesión extirpada.

En nuestro estudio se obtuvieron diferencias significativas ( $p < 0,001$ ), ya que la tasa de márgenes libres es superior en el grupo de Roll (43,8%) respecto a la del otro grupo (31,6%). Se obtuvieron márgenes libres en un porcentaje significativamente mayor en el grupo del Roll.

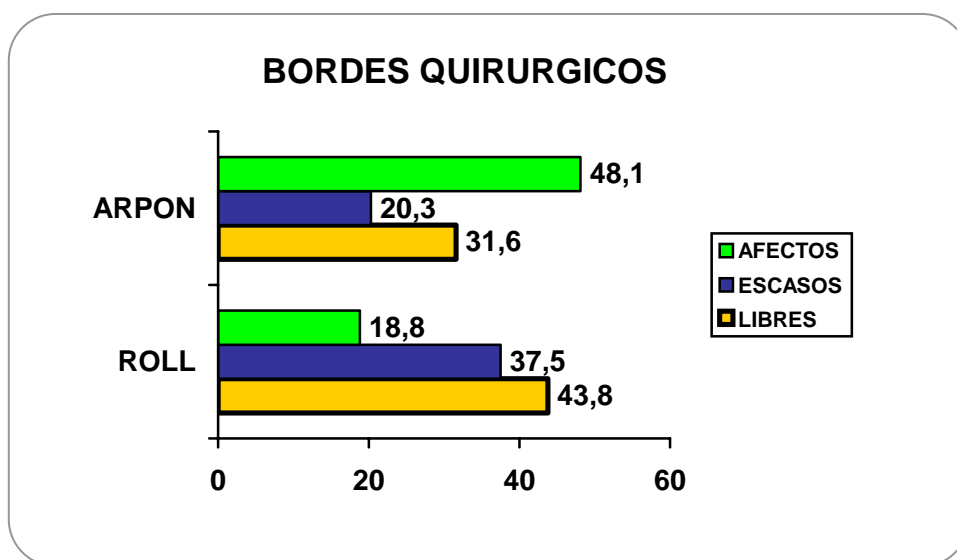


Figura 118. Bordes Quirúrgicos.

#### **4.2.5. ANÁLISIS COSTE-BENEFICO ROLL VS ARPÓN “COSTE ECONÓMICO”**

Para poder realizar este estudio en ambas pruebas se utilizaron los datos aportados por la “Unidad Gestión de Costes Clínicos” de nuestro hospital.

Cada uno de los procedimientos quirúrgicos tienen un código, denominado GRDs. En nuestro caso el GRD correspondía con el número 262 que engloba a la “Biopsia de mama y escisiones locales”.

La actualización de los GRDs es más lenta que la incorporación de las nuevas tecnologías diagnósticas y terapéuticas, por lo cual ambas técnicas están incluidas en el mismo tipo de biopsias.

Los gastos derivados de la biopsia guiada con arpón están bien especificados. Para calcular los costes de la técnica de Roll, se incluyeron los propios del Servicio de Medicina Nuclear y los del radiofármaco, ya que es la única variación que hay entre ambos procedimientos.

Hay que señalar que hay menos gasto derivado del propio procedimiento: arpón 312 euros, comprobación radiológica de la pieza 74 euros, aguja del arpón 11,5 euros y mamografías en dos proyecciones para comprobación de la correcta colocación 65.5 euros.

Los gastos de la estancia hospitalaria son 225 euros, asumiendo que es un ingreso en la unidad de día sin tener que pasar noche en el hospital, si la evolución del postoperatorio es la esperada a mitad de tarde se van de alta.

El acto quirúrgico tiene un coste de 628 euros; se incluyen los gastos de personal (médicos, enfermería, celadores, etc) , instrumental, etc.

La anestesia, cuyos gastos se consideran a parte son 468 euros, sin diferenciar el tipo de anestesia que se hace en cada paciente, como por ejemplo, local, local más sedación o general.

Por tanto, al sumar todas las cifras anteriores, se puede señalar que el coste general de una biopsia guiada con arpón es de 1.784 euros.

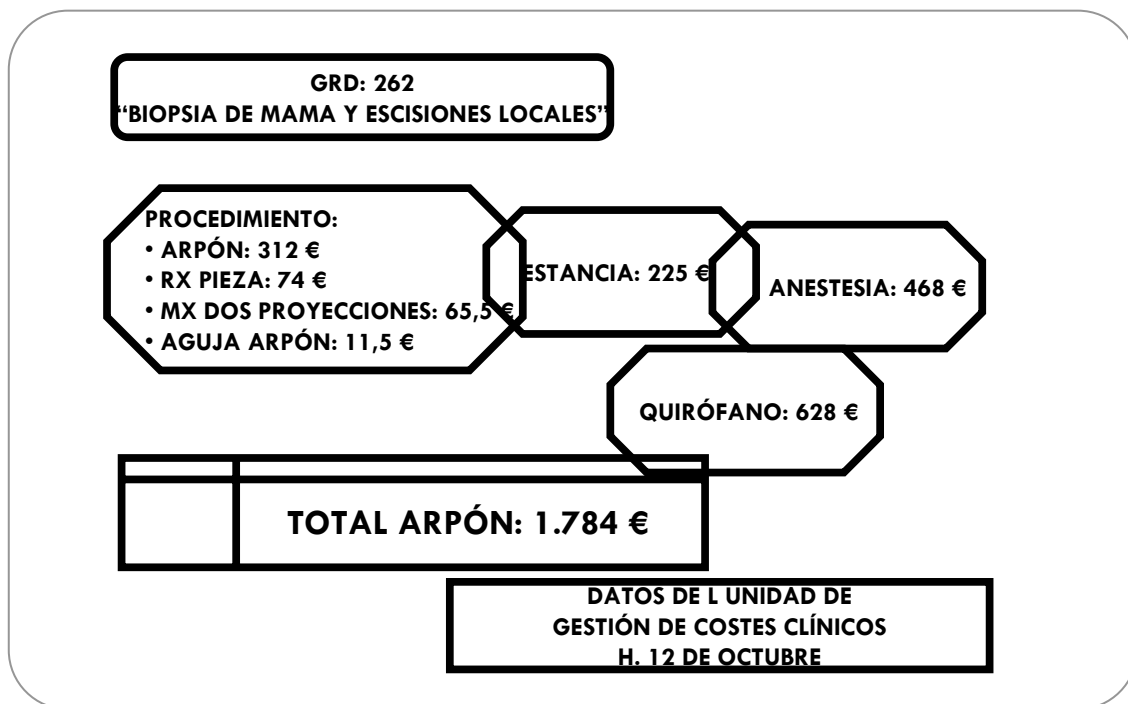


Figura 119. Representación de gastos derivados de la biopsia con arpón.

La realización de la técnica de Roll es 246 euros más costosa que la biopsia guiada con arpón, al incluir los servicios de medicina nuclear que incrementa los costes.

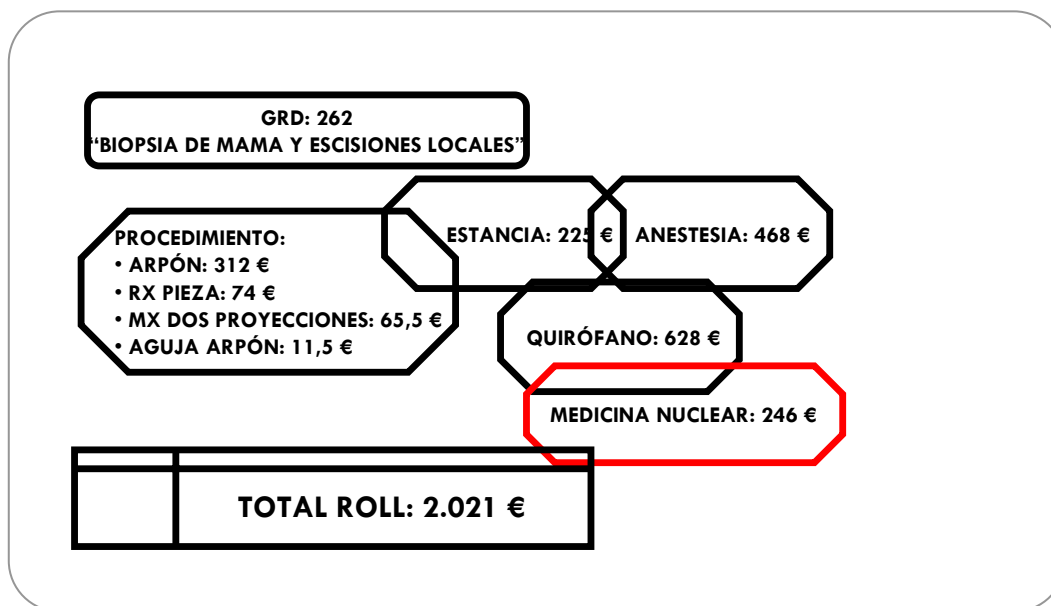


Figura 120. Representación de gastos derivados de la técnica de Roll.

Vamos a hacer un estudio técnico entre 50 procedimientos realizados con cada una de las dos técnicas.

$$50 \text{ ROLL} \times 2.021 = 101.050 \text{ EUROS}$$

$$50 \text{ ARPON} \times 1.784 = 89.200 \text{ EUROS}$$

$$101.050 - 89.200 = 11.850 \text{ EUROS DE AHORRO CON EL ARPÓN.}$$

En este estudio no se contempla un dato fundamental como es, el porcentaje de reintervenciones que se asocian a cada una de las dos técnicas, ya que este hecho lleva unos costes añadidos.

REINTERVENCIONES: Roll= 34 %, 17 casos

Arpón = 68 %, 34 casos

COSTE AÑADIDO:

$$\text{ESTANCIA } 225 + \text{QUIROFANO } 628 + \text{ANESTESIA } 468 = 1321 \text{ EUROS}$$

ANÁLISIS DEFINITIVO:

-ROLL:

$$101.050 + (17 \times 1321) = 101.055 + 22.457 = 123.507 \text{ euros}$$

-ARPON:

$$89.200 + (34 \times 1321) = 89.200 + 44.914 = 134.114$$

**DIFERENCIA TOTAL ROLL VS ARPON = 134.114 – 123.507 = 10.607 EUROS  
A FAVOR DE LA TECNICA DE ROLL**

A todo esto habría que añadir las connotaciones psicológicas para la paciente que tiene que sufrir un nuevo ingreso hospitalario para ser reintervenida quirúrgicamente, además de la consiguiente baja laboral de la segunda cirugía.



## **5. DISCUSION**

Después de muchos años de controversias y numerosos ensayos clínicos se acepta que la conservación de la mama es el abordaje ideal para tumores pequeños. Actualmente el área de discusión se centra en la disección axilar completa. [1], [2], [3] y [4].

El mejor predictor de supervivencia en pacientes con cáncer de mama ha sido el estado de los ganglios axilares. [23]. Desde hace mucho tiempo se considera la disección axilar como parte del tratamiento estándar en el carcinoma invasor de la mama. Sin embargo, en la actualidad un gran número de pacientes recibe terapia adyuvante independiente del estado de los ganglios axilares, a través de la valoración de otros factores pronósticos que se encuentran en la lesión tumoral, hoy bien definidos.

La posibilidad de llevar a cabo una técnica mínimamente invasiva a través de la cual se pueda establecer el estado axilar, es realmente tentadora. Así pues, se plantea ó la necesidad de desarrollar un método mínimamente invasivo o no invasivo que nos permitiera conocer el estado de la axila para así poder planificar correctamente el tratamiento a seguir.

Con la sola extirpación del ganglio centinela para predecir con su estudio el estado del resto de los ganglios axilares, por una parte se evitaría la morbilidad inmediata y a largo plazo de la disección axilar completa y, por otra se recogería la información necesaria para predecir el pronóstico y establecer el tratamiento adecuado. [21], [22], [23], [24], [25], [26], [27], [28], [29] y [30]. Engel J, et al [42], publicaron un trabajo en el que señalaron las razones que se debería abandonar el vaciamiento axilar. En relación a si un ganglio axilar afectado puede metastatizar, señalan los autores que el proceso de metastatizacion de una neoplasia es un mecanismo complejo en el que intervienen del orden de 250 genes y hay múltiples mutaciones y que los cambios experimentados por una célula metastásica, que le podrían conferir propiedades de supervivencia y diseminación, la incapacitarían para originar metástasis en otro órgano, con lo que éstas sólo se producirían desde la lesión primaria. Los mismos autores, en su trabajo, hacen referencia a que un mal pronóstico no puede estar genéticamente determinado por el estado ganglionar, ya que, por medio del análisis de microarrays, se ha demostrado que

tumores con “mal pronóstico” presentan adenopatías negativas en un 60% de casos y que un 40% de los que tienen afectación axilar tienen un perfil de buen pronóstico.

El número de ganglios afectos refleja simplemente el tamaño tumoral. La disección del nivel III axilar no aumenta la supervivencia en comparación con los niveles I y II. Además, con la disección axilar es muy difícil llegar a extirpar todos los ganglios afectos. Los autores afirman que la supervivencia tras una linfadenectomía axilar, no es mayor que tras la biopsia selectiva del ganglio centinela y, en cambio, se aumenta la morbilidad asociada en términos de calidad de vida. A esta misma conclusión llegaron los autores Veronesi y Paganelli, cuando introdujeron la técnica del ganglio centinela en los años noventa. [21],[22],[23],[24],[25],[26],[27],[28], [29] y [30].

En el estudio ALMANAC [163] en 2004 se concluyó, en relación a la **morbilidad** asociada a la linfadenectomía que la biopsia selectiva del ganglio centinela se asociaba a una menor morbilidad y a una mejor calidad de vida y que, por otra parte, cumple los requisitos coste-eficacia superando a la tradicional linfadenectomía. Bland describe que, respecto a la morbilidad, la cirugía del cáncer de mama ha evolucionado desde procedimientos agresivos, como la disección axilar de tres niveles, a la que llega sólo hasta el nivel II de la misma. Cuando la disección axilar se limita a los niveles I y II, la incidencia de linfedema crónico oscila entre el 2,7% al 9,4%. Con cifras similares, Reingten planteó que la técnica del ganglio centinela podría evitar la morbilidad asociada a la disección axilar disminuyendo en un 40% el linfedema agudo y en un 5% el crónico, así como en un 40% las parestesias y en un 10% los seromas post-operatorios. Petrek y Scherenk años más tarde publican resultados similares [164] y [165].

En esta tesis, en primer lugar se definen las características epidemiológicas, tumorales, inmunohistoquímicas, quirúrgicas, terapéuticas, etc, de las pacientes a las que se le realizó una biopsia selectiva del ganglio centinela y a las que se le practicó un vaciamiento axilar, para después comparar los resultados obtenidos con cada una de las técnicas.

En la Conferencia Consenso de Philadelphia de 2001 se definieron los requisitos para validar la técnica del ganglio centinela. La identificación del ganglio centinela debe ser

superior al 90%, con una tasa de falsos negativos menor del 5% [161]. Para lo cual, previamente es preciso completar una curva de aprendizaje hasta conseguir los resultados mencionados anteriormente.

En nuestro Servicio, la **curva de aprendizaje** se completó al realizar 43 casos, en los que en primer lugar se realizó la biopsia selectiva del ganglio centinela e inmediatamente después la linfadenectomía axilar. Al alcanzar una cifra de falsos negativos inferior al 5% se consideró que la técnica estaba validada a partir de ahí sólo se realizó linfadenectomía axilar, cuando el ganglio centinela estaba afectado.

Durante la validación de la técnica, la **identificación** fue del 99,5%, con 9 casos de **falsos negativos** y una tasa del 4,1%. En todos estos casos se efectuó vaciamiento axilar en un segundo tiempo quirúrgico, ambos resultados fueron los siguientes: en 4 de ellos (44,4%) sólo fue positivo el ganglio centinela, en otros 2 casos (22,2%) se aisló un solo ganglio positivo distinto al gangli, y en los 3 restantes (33,3%) los ganglios centinelas fueron informados como negativos y en el estudio diferido 2 de ellos estaban afectados, y fueron los únicos infiltrados por carcinoma al realizar el vaciamiento axilar completo.

The National Comprehensive Cancer Network Practice 2001 Guidelines [106] “**contraindicaba**” la biopsia selectiva del ganglio centinela si: la axila era clínicamente positiva, el tumor mamario era mayor de 5cm o era multicéntrico, había cirugía mamaria previa (procedimientos axilares, mastoplastia de aumento a través de una incisión axilar, mastoplastia de reducción o cirugías recientes como la biopsia previa excisional para confirmar el diagnóstico de carcinoma por la menor rentabilidad en la detección del ganglio centinela, o cavidades residuales mayores de 6cm), quimioterapia y/o hormonoterapias previas, cáncer de mama en embarazo y lactancia, cáncer localmente avanzado (sólo ensayos clínicos) o el carcinoma era inflamatorio.

Las contraindicaciones de la técnica que había en un principio, se han ido reduciendo a medida que la experiencia en la realización de este tipo de biopsia selectiva fue aumentando. [105].

Tanto en la Reunión de consenso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama celebrada en noviembre 2006, como en el Congreso sobre biopsia

selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama que se realizó en marzo 2007 (Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria), y en la actualidad se considera contraindicación absoluta de esta técnica, el diagnóstico de hoy axila clínicamente positiva. Por tanto, es necesario realizar la verificación preoperatoria de afectación ganglionar, mediante pruebas de imagen (ecografía- PAAF). Los ganglios axilares clínicamente palpables pueden bloquear el paso del trazador dando lugar a un falso negativo. La existencia de cirugía y / o radioterapia axilar previa o la presencia de un carcinoma inflamatorio también pueden alterar el paso del trazador. [18] y [19].

G. Querci Della Rovere (The Breast 2006) hace una crítica del concepto de “ganglio centinela”, que para él es “falso”. En la axila el sistema linfático en primer lugar drena usualmente en un pequeño grupo de ganglios (3-4), al que denomina nivel I, de estos pasa de forma secuencial a los niveles II y III, siendo las “skip metástasis” poco frecuente (1,3%). Refiere que no está claro el límite máximo del número de ganglios centinelas, que aunque lo más frecuente es extraer 2-3, en algún estudio llegan hasta 8. El prof. Sir Patrick Forrest, hace 30 años, demostró que en la estadificación del cáncer de mama, la extracción de 4 ganglios axilares era suficiente para la validación. La biopsia selectiva de ganglio centinela podría no ser la técnica de elección para todas las pacientes con cáncer. Todas las opciones para el estudio del estado axilar (“axilar sampling”, ganglio centinela, linfadenectomía o simplemente una actitud expectante) son aceptadas para el estudio del cáncer de mama en función de las características de la paciente y del proceso tumoral. Por todo ello, se propone el cambio de la terminología de ganglio centinela a “guided axillary sampling” (GAS). [162].

En nuestro estudio la **media de ganglios** centinela encontrados en el quirófano fue de 1-7, con un rango comprendido entre 1-10, siendo la moda de 2. En esta serie se incluyeron dos pacientes con 8 y 10 ganglios, que en realidad uno era ganglio centinela y el resto era un agrupamiento axilar en el que había más ganglios y que luego fueron informados como ganglios centinelas. De aquí la gran dispersión de la muestra.

El número de ganglios centinelas, según McCarter et al [150] que hay que extirpar para llegar al porcentaje acumulativo del 98% de que no hay más ganglios afectados es de 3.

Cox y colaboradores (1998) [172] estudiaron 466 pacientes con cáncer de mama, e identificaron el ganglio centinela en el 94,4% de los casos. Los autores demostraron que la utilización del colorante más el sulfuro coloidal marcado con Tecnecio 99m, resultó la técnica más efectiva para la identificación del ganglio centinela. Barnwell y col (1998) con el empleo de técnicas combinadas obtuvieron resultados comparables.

La tasa de detección con los colorantes quirúrgicos es de un 80% y con los trazadores isotópicos del 90%.

En nuestro estudio, el Servicio de Medicina Nuclear utiliza el radiofármaco Nanocoloide-Tc-99m. En ningún caso se ha empleado la inyección de colorante.

La **técnica de inyección** del radiofármaco en la mayoría de los casos fue periareolar-subdérmica. Hay numerosos estudios comparativos de las diferentes técnicas de inyección: Klimberg VS (1999), Jaskzebski (2002), Pelosi E (II-2004), Kesmodel SB (IX-2006). [79], [80], [81], [82]. Esto es un tema controvertido ya que aunque en las últimas reuniones de consenso, celebradas en los años 2006 y 2007, se consideró que la inyección del trazador isotópico intra-peritumoral era la más adecuada para la localización anatómica, la inyección periareolar y/o subdérmica, también pueden ser una opción de inicio. [18] y [19]. No obstante, cada Unidad de Patología Mamaria debe aplicar la técnica con la que mejor resultados obtenga.

En nuestro protocolo se señala que se debe hacer una **linfoescintografía preoperatoria** a todas las pacientes. Marchal, Goyal y Krag está de acuerdo con esta pauta. [92], [93] y [94].

La biopsia selectiva del ganglio centinela se realizó en todas las pacientes con anestesia general, por lo que no tenemos experiencia con el empleo de anestésicos locales con o sin sedación en régimen ambulatorio. Guauthier et al publicaron en 2008 [83] un estudio en el que afirman que la extirpación bajo **anestesia local** no aumenta la tasa de falsos negativos ni el riesgo de recidivas axilares. El grupo de Groethelaers [84] con un seguimiento a 5 años, llega a la misma conclusión. Otras publicaciones en las que hacen estudios comparativos entre ambas técnicas de anestesia, local y general, llegan a las conclusiones siguientes: las tasas de identificación intraoperatoria, de falsos negativos y

de positivos y el número de ganglios hallados son similares en ambas técnicas anestésicas.

La serie más grande publicada sobre biopsia del ganglio centinela con anestesia local es la del grupo de Milán con más de 1000 casos [87] y [88]. Establece como criterios de inclusión: citología positiva, edad comprendida entre 18-75 años, no alergias medicamentosas conocidas, y como criterios de exclusión: obesidad, ansiedad y comorbilidad asociada del tipo de patología cardio-pulmonar. La media de ganglios encontrados fue de 1.0 siendo el 58,4% de ellos negativos. El tiempo medio de la intervención fue de 20 minutos. Las ventajas de la anestesia local frente a la general, según los autores, son: acortamiento del tiempo quirúrgico, evita el estudio intraoperatorio del ganglio, facilita la planificación de la cirugía definitiva, ayuda al manejo de procesos con anestesia general, aumenta la calidad de vida de la paciente, la cual firma el consentimiento informado conociendo su diagnóstico. Resulta útil en centros con poca accesibilidad para el diagnóstico intraoperatorio y en la planificación de la quimioterapia neo-adyuvante.

El grupo de Milán refiere que las desventajas de la práctica de la biopsia del ganglio centinela en un primer tiempo quirúrgico son: la posible existencia de una fibrosis cicatricial posterior que puede dificultar la identificación de estructuras anatómicas, la necesidad de un cirujano experto, rápido y preciso, que necesite utilizar poco el bisturí eléctrico y que tenga cuidado con el resultado estético posterior, en las lesiones del cuadrante supero-externo.

Dicho grupo concluye señalando que las pacientes ideales para la práctica de una biopsia de ganglio centinela con anestesia local son aquellas diagnosticadas de un tumor en estadios iniciales, unifocal y con poca grasa axilar.

En nuestra serie, a todas las pacientes que se indicó la práctica de la biopsia selectiva del ganglio centinela se realizó el estudio intraoperatorio y en los casos que resultó positivo se completó el vaciamiento axilar completo en el mismo acto quirúrgico. Se beneficiaron de esta técnica el 84,2% de las pacientes, mujeres, por tanto, que se libraron de la morbilidad asociada a corto y a largo caso de la linfadenectomía. En el

15,8 % restante de pacientes, la biopsia del ganglio centinela fue seguida de una linfadenectomía axilar completa.

En la literatura tenemos varias referencias sobre dicho tema; en un estudio realizado en el departamento de cirugía de la universidad de Baylor en Dallas y publicado en *Annals of Surgical Oncology* en abril de 2005, la tasa de **afectación axilar** en el grupo del ganglio centinela fue del 27%. En otro estudio, realizado en la misma universidad en 2003, la tasa de afectación axilar fue del 28%.

El papel de las **micrometástasis y células tumorales aisladas** en el ganglio centinela lo aclara G. Serni (*The Breast*, 2005) [104]. El autor escribe que no muestran evidencia de actividad metastásica ni penetración vascular o linfática y que podrían ser el resultado del transporte pasivo de células tumorales.

Hay dos estudios pendientes de resultados que pretenden aclarar dicho papel:

- IBCSG trial 23-01; pacientes con micrometástasis o ITCs se randomizan a completar linfadenectomía o seguimiento. Se valora la supervivencia libre de enfermedad
- Houvernaeghel et al (*J Clin Oncol*, 2006); completan la linfadenectomía en caso de micrometastasis, excepto en T1a , T1b, ca tubulares , coloides y medulares T1.

En el 33% de los pacientes con cáncer de mama se pueden encontrar metástasis ocultas según determinados estudios retrospectivos y prospectivos. Aproximadamente un 14% presentan micrometástasis. Trojani, encuentra una mayor tasa de micrometástasis en pacientes con carcinoma lobulillar infiltrante.

En los últimos años se piensa que la existencia de micrometástasis tiene un importante papel en la supervivencia global y libre de enfermedad.

En nuestro estudio, en el grupo del ganglio centinela sólo se encontró un caso de micrometástasis, y al completar la linfadenectomía en un segundo acto quirúrgico, no se identificó afectación axilar en el resto de ganglios disecados.

Se espera la publicación de las guías de actuación del ACOSOG Z0011.

En un estudio realizado en el departamento de cirugía de la universidad de Santa Mónica California y publicado en American Journal of Surgery Octubre 2005 vol 190(4):588-91, sobre las células tumorales aisladas, se puede observar que en pacientes con ITC (+), el riesgo de que otros ganglios presenten metástasis es inferior al 5%. [101] y [102].

Entre el 20-55% de las mujeres en las que se hace la disección axilar presenta una morbilidad en forma de linfedema, seroma, alteraciones sensoriales, hemorragias y de hasta un 7%-56% de linfedema crónico. Estudios como el ACOSOG Z0010 Z0011 Y NSABP B 32 analizan las complicaciones derivadas de la práctica de la linfadenectomía axilar.

En nuestra casuística se encontraron células tumorales aisladas tras la biopsia diferida del ganglio centinela en un caso de falso negativo en el que se hizo linfadenectomía tras el análisis del caso de forma conjunta con oncología.

La última clasificación de TNM (New Yor 2002) no considera a las micrometástasis ni a las células tumorales aisladas para la estadificación y tratamiento, por lo que no está indicada la quimioterapia/radioterapia basándose sólo en la IHQ. Sin embargo, estudios más recientes, atribuyen a la presencia de estas células peor pronóstico, ya que, disminuye la supervivencia libre de enfermedad con igual supervivencia total, lo que, según los autores obligan a la realización de una linfadenectomía.

En relación al **ganglio centinela como único positivo** se publican resultados dispares. Según Guilano, en el 70% de los casos BSGC (+) este es el único ganglio afecto. Otros autores, como Pozo Parili, concluyen que en el 29,4% de las pacientes con ganglios positivos, el único positivo fue el centinela. Otros autores, Fraile (132 p) 48%, Guenther (39 p) 85%, Fortunato (326 p) 50%, Layegue (40 p) 45%, Maza (26 p) 76,9%, Fleming (54 p) 51,8%, Van Zee (702 p) 50%, opinan de igual forma. [153], [154], [155], [156], [157], [158], [159], [160] y [161].



Se realizaron 41 linfadenectomías (18,7%), que correspondían a las pacientes con ganglio centinela con evidencia de afectación en el estudio intraoperatorio y también en las que el estudio diferido presentaron infiltración (falsos negativos). En este último caso, la linfadenectomía se realizó en un segundo tiempo quirúrgico.

La media de ganglios extirpados fue de 13,3, siendo sólo en 7 casos (17%) donde el recuento fue inferior a 10. En el resto de los casos (83%), la linfadenectomía fue considerada satisfactoria, incluso en un 43,9% se extirparon más de 15 ganglios. En el 37,1% del total, el único ganglio positivo fue el centinela.

Todos los pacientes incluidos en el estudio son del **género femenino**, por lo que no tenemos experiencia de la biopsia selectiva del ganglio centinela en el varón. Hay estudios publicados en los que ésta contraindicación clásica deja de serlo y, pasa a ser una indicación al igual que en las mujeres. [148] y [149].

En nuestra serie comparativa de ganglio centinela y linfadenectomía, la **edad** de la paciente en el momento de la cirugía es significativamente mayor en el grupo del ganglio centinela, con una media de 61,8 años mientras que el de linfadenectomías es de 54 años. Al estratificar la muestra por edades se llega a la misma conclusión.

Un 72,4% de las pacientes del grupo de BSGC eran **postmenopáusicas**, mientras que en el grupo de las linfadenectomías este porcentaje fue del 47,4%. Cuando se analiza la serie de 219 casos de ganglio centinela se objetiva que la media de la edad de las pacientes operadas es de 58,94 años. El rango estaba comprendido entre (30,2–84,5). El 63,6% de ellas, eran post-menopáusicas. Sólo una tercera parte del total tenía menstruaciones en el momento del diagnóstico (36,4%). Con lo que ya no existirían diferencias significativas en relación a la edad.

Kontriras [105] establece que al inicio, cuando la técnica se estaba validando, las edades de las mujeres estaban comprendidas entre los 50 y 60 años. Varios estudios, señalan que la identificación del ganglio centinela es más exitosa en mujeres jóvenes. Sener et al postulan que ello puede deberse a la disminución de la densidad mamaria. Aún así, en la actualidad, la edad no es una contraindicación para su realización, aunque hay que tener en presente que la dificultad de la técnica aumenta en mujeres ancianas.

El 50% de las mujeres con cáncer de mama son mayores de 70 años, tienen comorbilidad asociada, esperanza de vida más corta y características biológicas tumorales favorables. En IBCSG Trial 10-93 (Enero 2006) con 473 pacientes de más de 60 años, con un seguimiento durante 6,6 años, presentaron resultados similares en supervivencia total y libre de enfermedad con o sin linfadenectomía axilar. Por lo que el ganglio centinela es un procedimiento seguro en pacientes ancianas con axila clínicamente negativa y hormonoterapia en adyuvancia. Estudios recientes también cuestionan la necesidad de llevar a cabo cirugía axilar de cualquier tipo en pacientes ancianas, ya que la respuesta tumoral a la quimioterapia se basa en la IHQ (RRHH) más que en el estado axilar.

En relación al **tamaño tumoral**, en “Consensus Conference on the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast, april 2001, Philadelphia, Pennsylvania”, [161] Gordon, Veronesi, Giuliano y et. Concluyen que la biopsia selectiva del ganglio centinela se debe indicar en los estadios tumorales T1 y 2, usualmente menor de 3cm.

En el 2002, Wong L [119], mediante un ensayo clinico randomizado llegó a la conclusión de que la biopsia selectiva del ganglio centinela era de elección para tamaños tumorales menores de 4cm, entre 4-5cm había que individualizar cada caso teniéndose en cuenta la presencia de falsos negativos y por encima de 5cm, la linfadenectomía estaba claramente indicada.

En nuestro estudio, el tamaño tumoral presenta una clara significación estadística ( $p < 0,0001$ , Anova), ya que en el grupo del ganglio centinela la media es significativamente menor (1,34cm) que en el grupo de las linfadenectomías (2,52cm). El tamaño del tumor máximo en el grupo del ganglio centinela es de 4cm. Estratificando dicho tamaño se llega a la misma conclusión. En la serie más amplia de ganglio centinela se observa que el tamaño tumoral, según el estudio anatómo-patológico de la pieza, tiene una media de 1,79cm, con una mediana de 1,5cm y un rango entre 0,2cm y 6cm. Por tanto, hay que señalar, que aumenta un poco respecto a la serie inicial de ganglio centinela.

El **motivo** por el que acuden las pacietes a la **consulta** es significativamente distinto en ambos grupos, mientras que en el grupo del ganglio centinela acuden en mayor

proporción por un hallazgo mamográfico detectado, en la mayoría de los casos, dentro de un programa de screening poblacional, en el grupo de las linfadenectomías la causa más frecuente es la presencia de un nódulo palpable detectado de forma casual o por autoexploración ( $p < 0,0001$ ). Circunstancia que se relaciona con el tamaño tumoral mencionado anteriormente, más pequeño en el grupo del ganglio centinela comparado con el de las linfadenectomías. Al analizar una serie más amplia de ganglio centinela se observa que en más de la mitad de los casos (58,3%) se trata de lesiones radiológicas.

En el grupo de BSGC se llegó al **diagnóstico** por medio del marcaje de la lesión no palpable, en la mayoría de los casos por mamotomo o biopsia guiada por arpón, mientras que en el grupo de las linfadenectomías el método más frecuentemente empleado fue la biopsia con aguja gruesa o la biopsia intraoperatoria ( $p < 0,0001$ ).

El **tipo histológico** que más se repitió en ambos grupos ( $p = 0,137$ ), al igual que en la literatura [1],[2],[3],[4] y [5], fue el carcinoma ductal infiltrante con un grado de diferenciación medio (grado II) ( $p = 0,298$ ).

El **carcinoma ductal in situ con microinvasión** (CDISM) es un subtipo del CDIS, que representa el 1% de todos los cánceres de mama. El CDIS por definición respeta la membrana basal por lo que no tiene capacidad de producir afectación axilar, aunque la presencia de microinvasión puede producir metástasis axilares. De aquí que el CDISM debe ser considerado como un verdadero cáncer invasivo, ya que está bien establecido su potencial capacidad de afectación de ganglios linfáticos. En series publicadas recientemente, se señala que la prevalencia de metástasis linfáticas en pacientes con CDISM varía extraordinariamente, con un rango comprendido entre 0-14%. En muchos trabajos publicados se pone de manifiesto la baja prevalencia de metástasis en el CDIS puro, por lo que la BSGC debería evitarse en estas pacientes [124], [125], [126], [127], [128]. [129], [130], [131] y [132].

En nuestro estudio, la prevalencia de CDIS aislado es baja, 6,8%, aunque en 13 casos se asoció a un carcinoma ductal infiltrante. En el grupo del ganglio centinela sólo se observaron 2 casos y en ambos existía microinvasión, circunstancia por la que se realizó dicho tipo de biopsia. Al analizar la serie total de ganglio centinela este porcentaje fue similar al descrito más arriba (6,5%).

The National Comprehensive Cancer Network Practise 2001 Guidelines “contraindicaba” la biopsia del ganglio centinela en los casos de tumores **multicéntricos**. Kontriras [105] 2003, afirma que con la inyección del radiofármaco periareolar en vez de peritumoral se rellenan la mayoría de las áreas de drenaje del sistema linfático mamario. En dos pequeños estudios se logra identificar el ganglio centinela en un 97% de los casos con un 0% de falsos negativos (Lancet 2001). Aunque admiten que son precisos estudios con más población, los autores señalan con estos resultados preliminares que se puede considerar la biopsia selectiva del ganglio centinela como una alternativa aceptable en pacientes con tumores multicéntricos y axila clínicamente negativa. En la Reunión de Consenso sobre el ganglio centinela nov’06 y mar’07 [18] y [19] se llegó a la conclusión de que en los casos de tumores **multifocales** es posible realizar la BSGC y en los multicéntricos sería aceptable aunque con evidencia limitada, ya que clásicamente se considera que aumenta la tasa de falsos negativos. Estudios más recientes, como el de Tourimus et al o el de Goyal et al [121], publicados en 2003 y 2004, respectivamente, tienen unas tasas de detección del GC entre el 95%-95,7%, con un porcentaje de falsos negativos del 8-9%. El estudio ALMANAC [163] refiere que en los tumores multifocales se encuentran ganglios centinelas positivos en axila con más frecuencia que en los unifocales (47% vs 33%) ( $p= 0,0017$ ). En este sentido, el grupo de Milán, liderado por Gentilini, publicó los resultados obtenidos en una serie de tumores multicéntricos, concluyendo que no existían diferencias significativas ni en la tasa de identificación en la de falsos negativos. [122].

En nuestro estudio, en el grupo de las linfadenectomías se observaron 2 casos de tumores multicéntricos y 11 de tumores multifocales, y en el grupo de ganglio centinela 8 y 1, respectivamente. En otros 9 casos se practicó mastectomía como técnica quirúrgica. Al analizar la serie completa de los ganglios centinelas se encontraron 21 casos de tumores multifocales (9,58%) y 13 de tumores multicéntricos (5,93%). En todos los casos de los tumores multicéntricos y en algunos de los multifocales, se realizó tratamiento quirúrgico radical.

En 12 pacientes se diagnosticó bilateralidad (5,47%), de los que en 7 casos eran metacrónicos y en 5 sincrónicos.

Los **bordes quirúrgicos** definidos como libres, escasos o afectos, no demostraron diferencias en ambos grupos del ganglio centinela y de la linfadenectomía axilar ( $p=0,570$ ). Estando en más de la mitad de los casos libres en los 2 grupos. En el resto de los casos y de forma individualizada se ampliaron los bordes quirúrgicos.

La biopsia del ganglio centinela con **antecedente de biopsia previa** en la mama, se realizó en las pacientes que previamente habían sido sometidas a una biopsia diagnóstica con arpón (41,7%) o en las que se hizo una BAG (39%) para estudio histológico. No hubo antecedentes de biopsia previa en la axila. La bibliografía actual no contraindica la biopsia selectiva del ganglio centinela en estos casos [133], [134], [135], [136], [137], [138], [139], [140], [141], [142] y [143].

La cirugía del cáncer de mama ha evolucionado desde procedimientos agresivos, como la cirugía radical de Halsted, hacia los éxitos de la cirugía preservadora de Veronesi con la consiguiente disminución de la **morbilidad** quirúrgica. En el caso de las pacientes del grupo del ganglio centinela se vieron beneficiadas de una **cirugía** más conservadora y menos agresiva en comparación con las del otro grupo, en la realización de técnicas más radicales y agresivas, fue más frecuente ( $p= 0,002$ ). Todo ello puede estar en relación con lo comentado anteriormente en aquel grupo hay un número mayor de tumores de tamaño más pequeño y en estadios iniciales no palpables. Cuando se analiza la serie completa de ganglios centinela, también se observa el alto porcentaje de cirugías conservadoras, aunque un poco inferior al de la serie inicial (79 vs 84%).

Ninguna de las pacientes del estudio estaba **embarazada** por lo que no tenemos datos sobre su realización durante la gestación. Aunque realmente hubo una paciente en la que el diagnóstico se realizó durante el tercer trimestre de la gestación, por lo que se completó la maduración del pulmón fetal como paso previo a la finalización del embarazo y luego se realizó el tratamiento quirúrgico de la patología mamaria.

En la Reunión de Consenso sobre el ganglio centinela celebrada en el 2006 [18] se señaló que no existe evidencia para recomendar la BSGC en mujeres gestantes. Sin embargo, el Dr Matía Intra del IEO de Milán, escribe que la radioactividad se concentra en la zona de la inyección y en el ganglio centinela. Pasadas las 16 horas de la

administración del radiofármaco no hay concentración de radioactividad en la pelvis o en otros tejidos u órganos como el hígado, riñones y vejiga. [145] [146].

En 23 de un total de 26 pacientes, todas las mediciones de las dosis absorbidas en la superficie abdominal fueron inferiores al nivel de sensibilidad de los TLD ( $<10$  mGy) y en las otras 3 pacientes, las dosis absorbidas en epigastrio, zona periumbilical e hipogastrio estuvieron comprendidas entre los siguientes rangos: 40–320, 120–250, 30–140 mGy, respectivamente, es decir, 1000 veces inferior al nivel de riesgo para la aparición de efectos en el feto. Mathew M et al publicaron en 2007, que las dosis teratogénicas son muy superiores a las encontradas en estos estudios. [147].

Las pacientes en las que se realizó una linfadenectomía recibieron **quimioterapia** con más frecuencia que las del grupo de biopsia selectiva del ganglio centinela ( $p = 0,038$ ). Lo cual puede estar relacionado con el hecho de que en aquel grupo los tumores están en estadios más avanzados a los del grupo de ganglio centinela. Por el contrario, las pacientes a las que se les realizó ganglio centinela recibieron **radioterapia** coadyuvante con más frecuencia ( $p = 0,026$ ). Todas las pacientes con tratamiento quirúrgico conservador tienen que ser tratadas posteriormente con radioterapia, e incluso, en las que fueron tratadas con cirugía radical si tienen algún factor de riesgo asociado también. Este es el motivo por el que las pacientes pertenecientes al grupo del ganglio centinela, al haberse beneficiado en mayor número de un tratamiento conservador, recibieron radioterapia postquirúrgica.

Al analizar la serie completa de ganglios centinela se observaron cifras mayores de pacientes con tratamiento quimioterápico y menores con radioterapia. Esto se debe a que en la serie inicial, los criterios de inclusión eran más restrictivos que los utilizados en la serie completa.

Los **estudios inmuohistoquímicos** realizados no demostraron diferencias en relación a la presencia de receptores hormonales en ambos grupos. (RE  $p = 0,178$  y RP  $p = 0,097$ ).

Sin embargo, respecto a la determinación de *Cerb2* se encontró que estaba ausente con más frecuencia en el grupo de las pacientes sometidas a linfadenectomía ( $p = 0,037$ ). Al

analizar la serie completa de los ganglios centinela, tampoco se obtuvieron diferencias significativas.

La determinación otros marcadores como: CD 10, calponina, cadherina, sinaptofisina o cromogranina se realizó en un escaso número de pacientes por lo que no se pudieron extraer datos concluyentes.

La determinación de los **marcadores tumorales**; asociados a patología mamaria maligna: CA 15,3 y CA 125 se realizó en todas las pacientes antes de la intervención quirúrgica y en todos los casos estaban dentro de los límites de la normalidad.

Las **complicaciones quirúrgicas** sólo se recogieron en el grupo de las pacientes sometidas al ganglio centinela, por lo que no se pueden sacar conclusiones en relación al grupo de las linfadenectomías. La tasa de complicaciones quirúrgicas en el campo de la patología mamaria entra dentro del grupo de cirugías limpias. En nuestro estudio la incidencia de complicaciones fue muy bajo, tan sólo 8 pacientes presentaron algún tipo de problema (3.65%).

De las complicaciones, la más frecuente fue la formación de un hematoma, que se diagnosticó en 6 pacientes (75%), pero en la mayoría de ellas (83,3%) se resolvió espontáneamente sin requerir reintervención. En 1 caso (12,5%) se detectó una complicación anestésica y en otra un cuadro infeccioso que apareció en el postoperatorio inmediato, y se resolvió con antibioterapia intravenosa.

Las pacientes fueron citadas a los 20-25 días para **revisión** en la consulta de mama. En ella se valoró el estado de las cicatrices postquirúrgicas y se preguntó sobre las complicaciones atribuibles a la incisión axilar y a la biopsia del ganglio centinela como linfedemas, parestesias, dolor en el brazo de la cirugía y/o limitación de movilidad, etc. Ninguna de las pacientes sin complicaciones en el acto quirúrgico (96,35%) las tuvo posteriormente. Y las que sí las presentaron (3.65%) evolucionaron favorablemente.

Ninguna de ellas refirió clínica compatible con alguna de las complicaciones mencionadas, aunque está pendiente el control a largo plazo y su comparación. El grupo de Wilke dentro del ensayo Z0010 sobre 4.122 BSGC, objetivó dentro del grupo de

complicaciones inmediatas: anafilaxis por colorante 1%, infección 1%, seroma axilar 7,1%, hematoma 1,4% (significación estadística con la edad y número de GC extraídos). A los 6 meses detectó: parestesias axilares 8,6%, limitación de movilidad del hombro 3,8%, linfedema superior a 2 cm 6,9% (significación estadística: a menor edad más parestesias y a mayor índice de masa corporal mayor linfedema). [35].

En relación a las **recidivas axilares**, en nuestro estudio sólo hubo un caso (0,45%), se trataba de una mujer con un tumor de gran agresividad, triple negativo, que presentó ganglio centinela negativo y a los 6 meses presentó una recidiva loco-regional (en mama y axila). El tiempo máximo de seguimiento fue de 30 meses.

El metaanálisis que más datos de pacientes incluye, es el publicado por Kanter et al, con 29 series un total de 10.388 pacientes reclutadas. Sólo objetivaron 41 recidivas axilares que representan un 0,39%. La media de seguimiento fue de 50-79 meses. La tasa de falsos negativos se situó en un 2,7%. [167].

La limitación para sacar conclusiones sobre este aspecto son el corto seguimiento en el tiempo y el escaso número de series. Por ahora la tasa de recidivas axilares es muy inferior a la esperada, es decir, si se asume una tasa de falsos negativos < 5%, se piensa que el número de recidivas estaría en torno a esta cifra. Incluso se llega más lejos, se que la supervivencia es similar, en relación a las recidivas, en las pacientes con ganglios negativos y vaciamiento axilar completo que en las tratadas con biopsia selectiva de GC con resultado anatómo-patológico negativo. Pero hay que ser prudente y esperar resultados a más largo plazo.

Estudios individuales publicados sobre las recaídas axilares, tras la realización de la biopsia selectiva del ganglio centinela, son escasos y con seguimientos limitados, pero todos ellos se caracterizan por encontrar un número de recidivas muy inferior al esperado. Entre ellos hay que destacar el que realiza un seguimiento más largo, que es el de Veronesi [168], [170] con un total de 46 meses, y en el que no se observan recidivas en axila. Otros, como el liderado por Giuliano y el de Restsamer tampoco encontraron ninguna. En el publicado por Naik [171] que es el que más pacientes incluye con 2550, y seguimiento de 31 meses; encuentran 6 casos de recidivas axilares.



Sobre el abordaje de la **cadena mamaria interna** (MI) hay muchas controversias, algunos autores, como Bevilacqua, defienden su disección en toda paciente con afectación axilar y tumores internos. El autor en estos casos encuentra positividad en la cadena de la mamaria interna de hasta el 45,8%, en los tumores de localización central del 42,7%, para disminuir al 23,3% en los de localización externa. Bevilacqua concluye que las metástasis en la mamaria interna tienen una influencia en la supervivencia comparable con la metástasis de los ganglios axilares. La completa disección como parte de la mastectomía radical no aumenta la supervivencia global ni la supervivencia libre de enfermedad. [47].

En el subgrupo de las pacientes con tumores pequeños (T1) sin metástasis en la axila, tras linfadenectomía completa, la metástasis en la MI cambiaría la clasificación de un estadio I a un III B. [47].

Otros grupos, como el de Dupont, con una serie de 1,272 pacientes, sólo objetivaron captación en la cadena mamaria interna por linfoescintigrafía en 30 casos (2,4%), de los que 22 eran tumores internos, con afectación tumoral en 5 de los 22 (16,7%) 3 de los cuales con axila negativa. El autor concluye que sólo debe ser realizada biopsia si hay captación en la linfoescintigrafía. [49].

Fabry et al concluyen, sobre la exploración de la cadena de la mamaria interna que no evita el vaciamiento, son pocos los casos en los que modifica el tratamiento y tiene escasa o nula repercusión sobre la supervivencia y, en cambio, añade el riesgo de alta morbilidad de la biopsia paraesternal. [61].

El grupo de Milán, en un estudio randomizado con 30 años de seguimiento, afirma que la disección de la cadena mamaria interna no aumenta la supervivencia en pacientes con cáncer de mama. [72].

Este mismo grupo en 2008, publicó una amplia serie de pacientes estratificadas en función de la estadificación axilar y de la mamaria interna. Como conclusión general señalaron que las pacientes con afectación de los ganglios de la cadena de la mamaria interna, independiente del estadio axilar, tenían una supervivencia general y libre de enfermedad menor que aquellas que no tenían esta afectación. [64].

En el análisis estatificado obtuvo los siguientes datos en relación a supervivencia. El grupo de mejor pronóstico fue el de las mujeres sin afectación ganglionar de la axila ni de la mama interna, siguió en frecuencia el de las que tenían afectación de la cadena de la mama interna pero con axila clínica y patológica negativa, y por las que tenían afectación exclusivamente axilar. Las de peor evolución eran las que presentaban afectación de ambas localizaciones. [72].

Las guías prácticas de la NCCN publicadas en el 2008 recomiendan respecto al manejo clínico y terapéutico de la mama interna: “cuando existe afectación de la cadena mama interna, clínica o patológicamente, se debería realizar radiación de dicha zona, para así completar el tratamiento oncológico”. [73].

De forma general se puede señalar que los tumores localizados en los cuadrantes internos de la mama tienen mayor probabilidad de afectación de la mama interna. Esta probabilidad sería de un 13% en los casos de una axila negativa y ascendería a casi un 50% en los que presentase afectación axilar. [18], [19], [55], [56], [57], [58], [59], [60], [61], [62], [63], [64], [65], [66], [67], [68], [69].

En nuestro estudio a ninguna paciente se le realizó disección de la mama interna, ya que al realizar la técnica de inyección periareolar-subdérmica no se obtiene ninguna linfoscintografía con captación en la cadena de la mama interna. A esto hay que añadir la poca experiencia que el equipo de cirujanos tiene en esta técnica. Sólo tuvimos una paciente con migración en la mama interna, pero con 2 ganglios centinelas negativos, circunstancia por la que no se abordó la cadena interna.

En los últimos años ha surgido el concepto de **quimioterapia neoadyuvante**, es decir, la administración de quimioterapia previo a la cirugía. En las fechas iniciales de nuestro estudio sólo un 6% de las pacientes recibieron dicho tratamiento, siendo muy superior en los años siguientes. De los 14 casos tratados, en las que se practica biopsia del ganglio centinela, 7 (50%) presentaron afectación axilar.

Hubo 1 caso (7,14%) falso negativo, es decir, el ganglio centinela detectado en quirófano (en nuestro caso se detectaron 2), resultó que el estudio intraoperatorio fue negativo, que al encontrarse en el lecho axilar adenopatías sospechosas, se realizó el

vaciamiento completo y que en el estudio anatómo-patológico diferido se comprobó que un ganglio estaba afectado.

Actualmente existe un estudio en marcha en nuestro centro, sobre la realización de la biopsia del ganglio centinela y la quimioterapia neoadyuvante. Se hace la biopsia del ganglio centinela en mujeres con axila negativa de inicio, comprobado clínicamente y por eco-Paaf, previo al tratamiento neoadyuvante. Es decir, las pacientes que en un principio serían N0, se benefician de la realización del ganglio centinela previo a la administración de quimioterapia neoadyuvante, con estudio en diferido. Y si éste resulta negativo, una vez finalizada la quimioterapia sólo habría que extirpar el proceso mamario sin tener que realizar ningún tipo de abordaje axilar. En cambio, en los que con N positivo de inicio, comprobado por exploración clínica y Eco-Paaf con presencia de células metastásicas, se les realiza, tras completar tratamiento neoadyuvante, la biopsia del ganglio centinela seguida en todas ellas de un vaciamiento axilar completo, para así en un futuro poder extraer nuestros propios resultados. En la actualidad se está en pleno estudio y son todavía muy pocas las pacientes incluidas en él.

Hay muchos trabajos publicados en la literatura que observan un aumento en la detección de falsos negativos en estas pacientes, mientras que en otros afirman que la tasa de falsos negativos es similar a aquellas que no han recibido tratamiento neoadyuvante.

La administración de quimioterapia neoadyuvante por carcinoma localmente avanzado, salvo el carcinoma inflamatorio (falsos negativos del 15%), ya no constituye una contraindicación absoluta, aunque deben realizarse más estudios. Actualmente existen artículos publicados por el grupo de Milán, con el empleo del Pet para la estadificación axilar, tras la quimioterapia, y que aconsejan en los casos de negativización axilar que se realice la biopsia del GC. En estos casos la técnica tiene gran especificidad y baja sensibilidad [176].

Hay multitud de estudios publicados en los últimos años sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela junto con el empleo de quimioterapia neoadyuvante. Kinoshita en la reunión de San Antonio en 2004, comentó los resultados de un metaanálisis que incluía

11 estudios sobre dicho tema. El porcentaje de éxitos oscilaba entre el 85% y el 93%. Y la tasa de falsos negativos entre 0-20%. [110].

Otro autor importante que se interesó por este tema fue Mamounas que publicó en el 2005, los resultados de Protocolo B-27 tras el empleo de quimioterapia neoadyuvante, desbancando la tradicional idea de que la tasa de detección era inferior y superior la de falsos negativos. [111].

En el trabajo publicado en febrero de 2009 en el Journal of Clinical Oncology, se confirmaba la posibilidad de realizar biopsia selectiva del ganglio centinela tras la administración de quimioterapia neoadyuvante, resaltando que la detección y la tasa de falsos negativos no varía en relación a los resultados obtenidos en los carcinomas precozmente diagnosticados. [112].

El momento en el que se realiza la BSGC, en relación a la quimioterapia, tiene unas ventajas y unos inconvenientes, en función de si la quimioterapia se administra antes o después de su realización. [112], [113], [115] y [116].

En función de que la BSGC se realice antes o después de la quimioterapia se obtenían resultados diferentes: si se practica previa a la administración de quimioterapia se obtiene la estadificación original, ya que no se realiza modificación anatómica alguna y se mejora la tasa de detección. En este caso no sería necesaria para decidir la aplicación de quimioterapia y produciría un aumento en el número de linfadenectomías.

Si se realiza después de la administración de quimioterapia se obtiene la misma sensibilidad, la estadificación real y en los casos de respuesta al tratamiento los rescatamos de la linfadenectomía, pero tenemos una menor tasa de detección y una mayor tasa de falsos negativos.

Entre las nuevas perspectivas del ganglio centinela en el cáncer de mama tenemos que situar a la tomografía por emisión de positrones (**PET**) en una posición cada día más importante.

Con la incorporación del PET se podrá aportar más al estudio del ganglio centinela así como en otros campos. En nuestro hospital su existencia es ya una realidad pero aún no se aplica en la BSGC con lo que nuestra experiencia en su empleo es inexistente.

Entre las indicaciones actuales destaca: la valoración en los casos que existan drenajes inusuales, como extraaxilares u otras regiones extramamarias, cuando haya dificultad para la interpretación de la linfogammagrafía planar por poca actividad, lesión próxima, profunda, etc o bien cuando no se visualice el ganglio centinela siempre que la carga asistencial lo permita [173], [174] y [175].

El grupo de Milán en el IEO realizó un estudio comparativo entre el PET y el GC. Concluyeron: sensibilidad 43,7% vs 96,6%, especificidad 97,1% vs 100%, VPN 67,1% vs 97,1% y VPP 92,7% vs 100%. Para los autores, la técnica de elección para la estadificación axilar sería la biopsia selectiva del ganglio centinela. [176].

Simplificando mucho se podría decir del PET que es una prueba con baja sensibilidad, es decir, con un bajo valor predictivo cuando resulta negativo, pero con un alto valor predictivo positivo. Esta última característica nos permitiría realizar una linfadenectomía directamente, sin estudio del ganglio centinela, en los casos que resulta positivo.

Existen publicaciones que señalan los beneficios documentados de la SPECT-CT sobre las imágenes planares. Mejoran la localización del ganglio centinela en aquellas pacientes con un índice de masa corporal elevado, así como en aquellos tumores localizados en el cuadrante supero-externo de la mama. Reduce el porcentaje de no visualizaciones del ganglio centinela, detectando con mayor facilidad en zonas extraaxilares así como interpectores. [177],[178],[179] .

En la literatura hay poco publicado en términos de **coste-beneficio** en relación a la práctica de la biopsia del ganglio centinela.

El estudio más conocido es del grupo francés encabezado por Terrier, que en Lyon realizó un estudio comparativo entre la biopsia del ganglio centinela y la linfadenectomía. Concluyó a grandes rasgos a favor del ganglio centinela: una menor

morbilidad, una estancia hospitalaria más baja y, en general, un menor coste económico que con la técnica quirúrgica tradicional. Encuentran en todos estos datos unas diferencias estadísticamente significativas [180].

En nuestro estudio, al realizar un análisis real de los costes, se observa un ahorro en el grupo de pacientes sometidas a ganglio centinela que no presentan afectación axilar (87,9%), ya que las que la presentan se integran en el grupo de las linfadenectomías, así como el gasto adicional de aquellas pacientes sometidas a un vaciamiento axilar completo sin evidencia de afectación tumoral (61,4%), que se podrían haber beneficiado de la técnica del ganglio centinela.

Dicho de otra manera, de cada 10 pacientes sometidas a biopsia de ganglio centinela, sólo una (1,3%) alargará su estancia hospitalaria por tener que haber completado el tratamiento con un vaciamiento completo. Mientras que de 10 pacientes sometidas a linfadenectomía casi 4 (3,8%) permanecerán ingresadas de una forma innecesaria, ya que se les hubiera evitado de habérseles practicado una biopsia del ganglio centinela.

Hay que añadir, que todas las pacientes a las que se le ha realizado una linfadenectomía, independientemente del resultado anatomo-patológico, precisan de los servicios de Rehabilitación, que por protocolo hacen un total de 7 consultas: 2 intrahospitalarias, 2 pre-tratamiento adyuvante, una mensual, otra semestral y otra anual. Estos servicios habría que añadirlos al gasto adicional.

Otro factor positivo que actúa como factor de confusión, es que en general las pacientes a las que se les practica una biopsia selectiva del ganglio centinela, presentan con más frecuencia tratamientos quirúrgicos menos radicales que las del grupo de linfadenectomías, hecho que también se refleja en la estancia hospitalaria. Así como el ser portadoras de drenajes.

Como sesgo, no se ha tenido en cuenta el coste de la participación de los profesionales médicos del Servicio de Medicina Nuclear y el del radioisótopo necesario para realizar la técnica.

Para poder realizar un estudio del coste económico tuvimos que requerir de la ayuda de “Gestión de Costes Clínicos”, donde muy amablemente nos aportaron la información que necesitábamos.

Todos los procedimientos quirúrgicos están traducidos en una serie de códigos, denominados GRDs y a ellos va asociada una estancia media ligada a cada procedimiento.

El resultado de estudio coste-beneficio que coincide con lo publicado en la literatura. La biopsia selectiva del ganglio centinela es una técnica eficiente, que ahorra recursos en términos de estancia hospitalaria, coste por día y utilización de los tratamientos del Servicio de Rehabilitación.

En nuestro estudio la media de estancia hospitalaria fue de 2 días para las pacientes con BSGC y de 6 días para las de linfadenectomía, siendo menor, por tanto, en el grupo del ganglio centinela. En el estudio de Perrier [180] la estancia en las linfadenectomías es de 9 días y la del ganglio centinela de 2 días.

Todo lo dicho anteriormente ha sido en relación a la evolución del abordaje axilar. En cuanto al tipo de cirugía, el cáncer de mama ha tenido una vertiginosa evolución en las últimas décadas.

Con la introducción de las campañas de cribado y el avance tecnológico incorporado en el diagnóstico del cáncer de mama, junto con la cada vez mayor concienciación de la mujer, el número de lesiones de mama no palpables se ha incrementado.

Según estudios publicados en los Estados Unidos, la incidencia del carcinoma ductal in situ ha aumentado un 7,2% desde 1980 al 2001. [181], [182] y [183].

En los últimos años han surgido técnicas nuevas para extirpación de lesiones no palpables de mama. [191], [192], [193] y [194]. La técnica de Roll se empezó a desarrollar ante la existencia de desventajas notables con la técnica empleada hasta el momento, es decir, la colocación de **arpones metálicos**. [200], [201], [202] y [203]. Uno de los inconvenientes más frecuentemente observados es la dificultad técnica para su colocación, de forma especial en las mamas densas. El arpón puede desplazarse,

fragmentarse e incluso desprenderse del punto de inserción, casos en los que su reposición con frecuencia es dificultosa. La excisión quirúrgica con márgenes libres es técnicamente difícil. Los pacientes refieren que la técnica es dolorosa y molesta y, por otra parte, hay riesgo, aunque pequeño, de neumotórax. [200], [201] y [202] y [203].

Otras técnicas han sido también aplicadas como el marcaje con **ultrasonidos**. Esta técnica tiene como principal inconveniente la no visualización de microcalcificaciones. [195], [196] y [197]. En algunos centros también se han marcado estas lesiones no palpables con carbono, publicándose buenos resultados. [198]. Incluso últimamente materiales radioactivos se ha llegado a inyectar **titanio**. [199].

El grupo de Milán, encabezado por el Dr Veronesi y el Dr Paganelli, que creó el concepto de biopsia selectiva del ganglio centinela, describió en 1997 una nueva técnica para la localización de lesiones no palpables de mama en las que usaban Tecnecio 99. A esta nueva técnica la denominaron **ROLL**. [185], [186] y [187].

En la práctica clínica se vió necesario utilizar la técnica de Roll asociada a la biopsia selectiva del ganglio centinela en las lesiones ocultas malignas o con alta sospecha de malignidad. A este procedimiento se le denominó **SNOLL**. [189] y [190].

La BSGC suele realizarse antes de la tumorectomía- Roll, con objeto de aprovechar el tiempo para hacer el diagnóstico intraoperatorio de Anatomía-Patológica del GC. Pero podría existir dificultad en lesiones del CSE, donde en muchas ocasiones es necesario realizar primero la tumorectomía para que no haya interferencias con la captación de la radiación gamma.

El método de elección sería la **doble inyección**: inyección subdérmica de nanocoloides para el ganglio centinela más inyección intratumoral de MAA-99mTc

En la literatura se publicaron numerosos protocolos según distintos centros. El de De Cicco et al fue el más difundido. [188]. En nuestro hospital, el protocolo consiste en inyectar el radiotrazador a primera hora de la mañana (1-2 h antes de la cirugía), aunque también se puede hacer el día anterior, hecho que se realiza cuando hay problemas de organización del quirófano. Como trazador se utilizan macroagregados de albúmina



marcados con  $^{99m}\text{Tc}$  ( $^{99\text{Tc}}\text{-MAA}$ ). Se considera que el margen es insuficiente y, por tanto, es necesario ampliar cuando hay células tumorales a 1mm. En nuestra Unidad de Patología Mamaria para realizarla el Servicio de Medicina Nuclear aplican la técnica de la doble inyección, ya que así, hay una menor contaminación de los trayectos linfáticos. De este modo se ocasionan menos interferencias con la sonda gammadetectora en el quirófano. [204].

Las pacientes de nuestro estudio tenían una **edad** media en el momento de la cirugía de 60 años (57,21- 62,84). Cifra muy parecida a las que se publican en la literatura. Medina-Franco describe una edad de 55,8 [218] y [219], Nadeem de 56 [198] y Thind de 57 [210] y [213].

Más de la mitad de nuestras pacientes (52%) habían tenido dos **embarazos**. Nuligestas eran sólo el 16% del total.

En cuanto al **estado menopáusico**, 4 de cada 5 pacientes eran post-menopáusicas, es decir, sólo el 16% de ellas tenía menstruación.

La **historia familiar** de cáncer de mama, definida como uno o varios antecedentes de primer o segundo grado en la familia, estaba presente en casi una cuarta parte de las pacientes (22%). El **antecedente personal** de cáncer de mama, definido como proceso tumoral in situ ó infiltrante, a diferencia de lo visto en la historia familiar, tan sólo aparece en el 6% de las mujeres.

La **localización** más habitual de la lesión es en el cuadrante supero-externo de la mama izquierda. Hay un predominio de la mama izquierda sobre la derecha de casi un 2:1. De la misma manera, el CSE es donde se sitúan casi la mitad de las lesiones. En un 2% de casos, la localización es bilateral.

En cuanto al tipo de **hallazgo mamográfico** de la lesión no palpable hay que señalar que existe una gran discordancia en la literatura.

El grupo de Medina-Franco [218] y [219] encuentra un porcentaje mayor de microcalcificaciones en ambas técnicas, mientras que para Nadeem [198] y Thind [210]

[213] el hallazgo más frecuente es el nódulo no palpable. La densidad focal asimétrica, en cambio, es la más común en el estudio de Patel [215]. Ninguno de los autores mencionados encuentra diferencias estadísticamente significativas.

En nuestro estudio, tampoco se obtienen diferencias significativas en cuanto al hallazgo radiológico. En ambas técnicas, el nódulo no palpable fue el hallazgo más frecuente, seguido por las microcalcificaciones y a gran distancia la densidad focal asimétrica.

Según la clasificación Bi-rads, se recomienda hacer biopsia en la categoría 4 y 5. En nuestro estudio la mayoría de las lesiones eran Bi-rads 4 (58%) y Bi-rads 5 (40%).

Para el grupo español de Medina-Franco [218] y [219] el tipo de lesión más frecuente es Bi-rads 4 y dentro de este grupo el tipo 4B, al igual que en nuestro estudio. Por el contrario, Nadeem [198] y Thind [210] describen al tipo Bi-rads 5 como el más frecuente.

El **tamaño tumoral** medio en nuestro estudio era de 11mm, un poco más pequeño que el obtenido por Thind 15mm, sin llegar a ser significativo [210] y [213]. Todo ello concuerda con el hecho de que en la mayoría de los casos de lesiones no palpables de mama, el estadio en el que hacen el diagnóstico es muy precoz.

Con la incorporación de la biopsia tipo “**Mamotomo**” la mayoría de las biopsias quirúrgicas tipo Roll son terapéuticas, ya que, la cirugía se hace conociendo el diagnóstico histológico, por lo que las biopsias quirúrgicas diagnósticas se han limitado exclusivamente a aquellas que, por problemas técnicos (difícil localización, etc.) no se ha podido realizar un mamotomo. En nuestro estudio, por tanto, con la técnica de Roll se completó la resección quirúrgica del carcinoma en 9 de cada 10 y, por consiguiente, sólo 1 de cada 10 corresponde a patología benigna. Éstos últimos son los casos que corresponden a lesiones con hiperplasia atípica en las que está indicada la ampliación quirúrgica o a cicatrices radiales en las que es necesaria su extirpación completa.

En el **estudio anatómo-patológico** de los tumores extirpados hay gran diversidad de hallazgos. El subtipo más frecuente (36,6%) corresponde con el CDIS y le sigue el CDI

(28,6%). Dentro de la patología benigna la hiperplasia ductal atípica es la más frecuente (4,1%).

Cuando se revisa la literatura se observa que, el grupo español de Medina-Franco [218] y [219] obtiene un diagnóstico de cáncer con la técnica de Roll sólo en el 18% de los casos. Esto se explica porque sus estudios se realizaron antes de la incorporación del mamotomo, por ello la mayoría de sus biopsias quirúrgicas son diagnósticas. Otros autores, como Nadeem [198] ó Thin [210] y [213] a diferencia de los hallazgos de nuestro estudio, describen al CDI como el más frecuente, seguido del CDI con CDIS asociado y al CDIS puro en tercer lugar, pero los porcentajes encontrados no llegan a ser significativos.

La mayoría de las lesiones (96%) en nuestro estudio fueron **localizadas** mediante esterotaxia, mientras que la ecografía fue utilizada para este fin en un porcentaje muy bajo de casos (4%). Esta llamativa diferencia se explica por la mayor afinidad por parte de los radiólogos al empleo de la esterotaxia y a una menor experiencia en la utilización de los ultrasonidos.

En la literatura, sólo en el estudio de Thind [210] y [213], la localización por esterotaxia fue más frecuente, pero en un porcentaje muy inferior al nuestro (66%). Medina-Franco [218] y [219] y Nadeem [198], en cambio, utilizan los ultrasonidos con más frecuencia, por ser una técnica más sencilla y con menos radiación. Aunque hay que destacar la gran limitación de los ultrasonidos en los casos de microcalcificaciones.

El **tipo de cirugía** más realizado fue la asociación de tumorectomía y ganglio centinela (SNOLL), técnica que se practicó en casi la mitad de las pacientes (49%). Seguida en orden de frecuencia por la tumorectomía radioguiada (ROLL) en el 42,9% y la tumorectomía con linfadenectomía que supuso un 6,1%, Este último porcentaje correspondió a carcinomas localmente avanzados con quimioterapia neoadyuvante, que al presentar una respuesta clínica y radiológica favorable se convirtieron en lesiones no palpables. El abordaje axilar se realizó en el mismo acto quirúrgico en el 60,8% de las pacientes.

En la literatura, todos los estudios revisados, encabezados por Nadeem [198] y Thind [210] y [213], también realizaron tratamiento conservador asociado al abordaje axilar

como tipo de cirugía más frecuente. El porcentaje de identificación del ganglio centinela está comprendido entre el 90 % de De Cicco et al [198] y el 100% de Patel et al. [215].

Una de las limitaciones de la biopsia con arpón es el alto porcentaje de afectación de los **márgenes quirúrgicos**. El principal objetivo de nuestro estudio, con la introducción del Roll, era aumentar el porcentaje de casos con márgenes libres.

No existe uniformidad entre los autores en la definición de “márgenes suficientes” e incluso algunos trabajos no lo consideran. Algunos de ellos tampoco precisan si dichos casos requieren ampliación de márgenes durante el mismo acto quirúrgico o en una segunda intervención.

Los márgenes quirúrgicos, considerados libres, es un tema de controvertido. FISHER en el estudio NSABP-B-17 considera casos con afectación de bordes, a los que se demostró tumor en el borde de resección, siendo suficiente 1mm de tejido sano para considerar como margen libre. VERONESI Y SOLIN defienden los 2mm y RYOO aumenta hasta los 5mm. Por el contrario, para otros autores estos márgenes son insuficientes. SILVERSTEIN refiere que si se utiliza 1mm como criterio de margen libre, quedará lesión residual en el 43% de los casos. En el caso del CDIS en la Conferencia de Consenso-99 (PHILADELPHIA 1999) se preconizó un margen de 10mm.

El análisis anatómo-patológico definitivo determina el éxito o el fracaso del procedimiento. Considera un margen positivo o afectado cuando existe la presencia de células tumorales en el mismo borde de resección y precisa ampliación. Un margen está libre cuando no existen células tumorales en el borde quirúrgico. Si la distancia es de 1-2 mm, se denomina margen / borde próximo “close margin”.

En el protocolo de cáncer de mama elaborado por los miembros pertenecientes a la Unidad multidisciplinar de Patología Mamaria del Hospital Universitario 12 de Octubre se establecen las indicaciones para la ampliación quirúrgica, entre las que hay se diferencian en absolutas, relativas y dudosas. [205].

Un margen de resección ampliamente invadido por el tumor es la única indicación absoluta para realizar una ampliación. La indicación es relativa cuando existen microcalcificaciones residuales en la mamografía postquirúrgica en el lugar de la tumorectomía, márgenes de extensión microscópicamente afectados (en función de la extensión de la afectación), áreas extensas de CDIS en la pieza y márgenes indeterminados. También la presencia de un carcinoma extenso y cercano al margen, sin llegar a invadirlo. [205]

La serie más larga publicada por el grupo de Milán fue de 812 pacientes. Realizan una exéresis completa de la lesión en el 99,5% de los casos mediante la técnica de Roll. [187]. Nuestra experiencia con la extirpación de lesiones no palpables guiadas con arpón, antes de la incorporación de la técnica de Roll, no era satisfactoria, ya que se obtenía un porcentaje elevado de márgenes afectados.

En el estudio retrospectivo, realizado por nosotros en 2006, sobre 133 carcinomas diagnosticados entre los años 2003-2004, tras biopsia guiada con arpón, en el que se pretendió detectar los patrones que pudieran influir sobre el estado de los márgenes y la existencia o no de tumor residual tras la ampliación quirúrgica, se observan los resultados siguientes: en el 37,59% de las mujeres la biopsia fue la única intervención sobre la mama. *Los MÁRGENES ESTUVIERON LIBRES (A MÁS DE 3 MM.) en el 31,6% de los casos, ESCASOS (A 3 Ó MENOS MM.) en el 10,3% y AFECTOS en el 48,1%.* La media de tamaño de los carcinomas con márgenes libres fue menor que la de los afectados. El grado histológico influyó sobre el estado de los bordes en los carcinomas ductales in situ (CDIS) y en el mayor porcentaje de ampliaciones positivas (Grados II y III) en los carcinomas ductales infiltrantes (CDI). La positividad global en las ampliaciones era del 50%, pero en el carcinoma lobulillar infiltrante (CLI) (87,7%), seguido del CDIS (70,53%), fueron en los que este porcentaje fue mayor y, así como en los carcinomas que presentaron afectación axilar.

En el trabajo se llegó a la conclusión de que era conveniente ampliar en los CLI, los CDIS y CDI, sobre todo en los grados II y III que no tuvieran márgenes de mas de 3 mm, independientemente de otras características. [227].

Con la introducción de la técnica de Roll se consiguen mejorar los resultados, consiguiéndose el 81,35% de los casos con de bordes libres. Por tanto, el 65,9 % de las pacientes a las que se le practicó la técnica de Roll fueron intervenidas una sola vez, mientras que un 63,4% de las pacientes sometidas a biopsia guiada con arpón tuvieron que ser reintervenidas ( $p < 0,001$ ). En las reintervenciones (34,1%), se incluyen todos los casos que presentaron márgenes afectos (18,9%) y algunos de los que estaban próximos o libres, pero se aprovechó para realizar el abordaje axilar al mismo tiempo que se ampliaba la tumorectomía. En ninguna de estas pacientes hubo restos de tumor residual en el estudio anatómo-patológico posterior.

En la literatura hay numerosos **estudios** publicados que relacionan las técnicas de Roll y el arpón clásico. Los resultados son muy dispares. El grupo de Milán, encabezado por Luini [185] y [187], en un grupo de 60 encontró diferencias a favor del Roll respecto al tamaño de la pieza quirúrgica y a la obtención de mayor concentricidad de la lesión. Sin embargo, Fraile et al [206], con un tamaño muestral de 233 pacientes, el mayor publicado hasta ahora, aunque no encuentra diferencias en la afectación de márgenes quirúrgicos ni el tamaño de las piezas de resección, si refieren que hay menor dificultad en la intervención con la técnica Roll. Rampaul et al [207] y [208] no encuentran diferencias en la duración del acto quirúrgico, el peso de la pieza, en la afectación de márgenes ni en el número de intraoperatorias, aunque describe, diferencias estadísticamente significativas en la facilidad para la inyección del isótopo ( $p < 0,001$ ), la menor dificultad quirúrgica ( $p < 0,001$ ) y la menor percepción dolorosa por parte de la paciente ( $p = 0,012$ ). Otros grupos de prestigio como el de Rönka [209] en 215 pacientes observan un número menor de casos con afectación de márgenes ( $p = 0,003$ ) y de peso y longitud de la pieza ( $p < 0,001$ ). La menor incidencia de afectación de márgenes quirúrgicos también la describen por Nadeen y Zgajnar [210].

Zgajnar [210] y Thind [213] encontraron diferencias significativas ( $p = 0,002$  y  $p = 0,005$ , respectivamente) en la extirpación radical del tumor. Ronka [209] en cambio no publica lo mismo. Respecto a la estética final, Nadeen et al [210] encuentran mejores resultados con la técnica de Roll 74% vs 55%. Los porcentajes de excisión radicales varían entre el 90% de Patel et al y Barros et al [215] y [217] al 95% de Feggi et al y De Cicco et al. [216] y [188].

En España Armas et al [204] publicaron en 2007 los resultados de un ensayo clínico en el que, con un nivel de evidencia 2b, obtenido a través de estudios de cohortes, recomiendan la práctica de la técnica de Roll. En el año 2008 Van der Ploeg et al [211] en un estudio randomizado, con un nivel de evidencia 2b, aconsejan también la práctica de esta técnica.

En cuanto al peso medio de la pieza quirúrgica, en gramos, Zgainar et al [210] encontraron diferencias significativas con una  $p=0,002$  a favor del Roll, resultados que no comparten Thind [210] y [213] et al y Rampaul et al [207], [208].

Respecto al tamaño medio de la pieza quirúrgica, en mm, Luini [185] y [187], Thind [210] [213] ni Ronka [209] encontraron diferencias entre ambas técnicas.

El grupo de Rampaul [207] y [208] et al publican las siguientes conclusiones: con la técnica ROLL se evidencia un menor tiempo empleado en la localización quirúrgica de la lesión tumoral que con arpón (16 min vs 23 min). La dificultad para la localización de las lesiones y el grado de complejidad quirúrgica, son significativamente menores con ROLL que con arpón. El ROLL, es una técnica significativamente menos dolorosa que el arpón y finalmente, el resultado cosmético, es mejor con ROLL. El 73% de las pacientes calificaron el resultado como “excelente” y el 27% “bueno” (54% y 46% en el grupo de arpón) (Thind et al). [213].

Se han realizado varios ensayos clínicos analizando la técnica de Roll y describiendo distintas variables como: intervalo entre la inyección y la cirugía, con gran variabilidad, ya que hay autores que las hacen el mismo día (Patel et al) [215], otros en cambio la realizan 24 horas (Feggi o Barros et al) [216] y [217] o 12-16h previas como De Cicco et al, [188].

En todos los estudios se hace confirmación radiológica, incluso en algunos, como el grupo de Feggi [216] también realiza comprobación gammagráfica.

En la actualidad, la radioterapia externa clásica constituye el tratamiento standard en la cirugía conservadora de la mama en la mayoría de los centros. La duración del tratamiento es aproximadamente de 6 semanas, con un total de sesiones que oscila entre 25-30. Los condicionantes de este tipo de tratamiento originan en ocasiones, problemas

sociales, además del elevado coste económico, grandes listas de espera, todo ello hace que en determinados centros al no disponer de este tratamiento o en la paciente que no pueda trasladarse al hospital de referencia, se toma la elección de practicar una cirugía radical como primera opción.

En nuestro centro hace unos años se introdujo la técnica del Mammosite, dispositivo para aplicación de radioterapia parcial de la mama, al mismo tiempo que se hace la técnica de Roll, circunstancia por la que algunas pacientes de nuestro estudio se hayan podido beneficiar de dicha técnica.

El concepto de **irradiación parcial** de la mama surge al observar que el 77% de las recidivas locales suceden en el lecho del tumor inicial (NSABP-06,2001).

El riesgo de recidiva local se ve incrementado en los siguientes casos : CDIS extenso (23% de fracaso local, frente al 5% cuando no existe), invasión linfovascular o perineural, edad menor de 40 años, grado del CDIS y márgenes quirúrgicos libres menores de 1mm y focalmente afectados.

En nuestra Unidad el tratamiento conservador del cáncer de mama con irradiación parcial de la misma se indica en las pacientes que cumplen los siguientes criterios de inclusión: diagnóstico de Carcinoma ductal infiltrante, edad > 45 años, diámetro tumoral < 2cm (pT1), no afectación ganglionar (pN0) ganglio centinela, cavidad de tumorectomía > 3cm, disponibilidad de continuar con el seguimiento, realización de pruebas complementarias y firma de consentimiento informado. Todo ello se encuentra dentro de un ensayo clínico que se está realizando en la Unidad.

Hasta el cierre de nuestra casuística como paso previo al análisis de los casos, la radioterapia parcial de la mama se realizó en el 13,7% de las pacientes de nuestro estudio. Como ya se ha comentado, para realizar este tipo de tratamiento físico es preciso colocar en el lecho tumoral durante la cirugía, un dispositivo llamado Mammosite.

Los estudios publicados sobre la técnica de Mammosite, hasta estos momentos no han encontrado mayor tasa de complicaciones ni de recidivas locales, si bien el seguimiento no sobrepasa los 48 meses. [222], [223], [224], [225] y [226].



Al extirpar menos tejido mamario en la tumorectomía realizada con Roll, se podría pensar que en un futuro se observaran más recidivas locales en el lecho quirúrgico o en los tejidos vecinos. En nuestra serie, con un máximo de seguimiento de 24 meses y un mínimo de 12 meses, no se ha diagnosticado ningún caso de recidiva. En un estudio publicado en 2008 por el grupo de Ramesh, con un total de 151 pacientes y un seguimiento de 33 meses, objetivaron 1.98% de recidivas locales. Los autores, ante estos resultados, concluyen su trabajo señalando que la realización de la técnica es altamente recomendable y segura. [212].

En lo referente a las medidas de **radioprotección**, tanto por parte del personal del Servicio de Medicina Nuclear como por el personal de quirófano, la técnica de Roll no difiere en absoluto al de cualquier otro procedimiento en la mama, es decir, no requiere de ninguna medida adicional. Este argumento lo respalda Rampaul et al, que realizó un estudio para detectar la radiación absorbida por el personal sanitario y concluyó que la dosis recibida era muy inferior al umbral de riesgo. La dosis límite estaba en 150mSv anual, no sobrepasando el personal los 6 mSv anuales, por lo que se concluye que la técnica de Roll es una técnica segura desde el punto de vista de dosis de radiación. [207] y [208]. El grupo de Cremonesi et al [214] en relación al correcto posicionamiento y a las medidas de radioprotección publicó las siguientes conclusiones: el radiofármaco fue correctamente posicionado en el 95-99% de los pacientes y que la técnica ROLL, al igual que la BSGC, no precisan medidas de radioprotección por las bajas dosis de radiación absorbida, tanto por parte del paciente como del cirujano (1-10% de los límites aceptados para el público en general).

Según el análisis de **coste-beneficio**, en nuestro medio la técnica de Roll sale rentable al disminuir el número de reintervenciones, a pesar de que hay que incluir coste de la técnica en si. Lo publicado en la literatura coincide con nuestros resultados.

En el análisis económico en relación al coste-beneficio de esta nueva técnica, hay que tener en cuenta varios aspectos: primero que la realización de la biopsia guiada con arpón es en si económicamente más barata. En este sentido, el grupo español de Medina-Franco [218] y [219] cifra esta diferencia en £ 209 vs £ 132 del roll respecto al arpón, ya que a la colocación de la guía metálica hay que añadirle el coste del

radiofármaco y la colaboración del médico del Servicio de Medicina Nuclear. Segundo, que el beneficio de la técnica de Roll radica en el menor número de reintervenciones que hay que realizar, ya que en la primera se consigue un mayor porcentaje de casos con márgenes libres de enfermedad. El grupo alemán, liderado por Van Esser, indica que el coste derivado de una reintervención supone aproximadamente unos £ 7000, al analizar el porcentaje inferior reintervenciones que hay que hacer con el Roll comprueban que con esta técnica se consigue un importante ahorro y que, por tanto, es rentable. [211].

## **6. CONCLUSIONES**

### **6.1. GANGLIO CENTINELA**

- La tasa de identificación del ganglio centinela en medicina nuclear fue del 99,5% y en quirófano del 99,1%. La tasa de falsos negativos fue del 4,1%, con una media de ganglios extirpados de 2,2.
- Las mujeres a las que se le realizó la técnica de ganglio centinela se beneficiaron en mayor proporción del tratamiento conservador del cáncer de mama que las que se sometieron a mastectomía con linfadenectomía de entrada (84% vs 58%).
- La morbilidad a corto y a largo plazo fue significativamente menor en el grupo de ganglio centinela que en el de linfadenectomía.
- La estancia media hospitalaria en el caso de biopsia de ganglio centinela fue de dos días y en el de linfadenectomía de seis.
- Cuando el ganglio centinela es positivo es obligado hacer linfadenectomía axilar completa. En nuestro trabajo este hecho se dio en una de cada diez pacientes (13%).
- En casi cuatro de cada diez pacientes del grupo de linfadenectomía, el diagnóstico anatómo-patológico fue negativo. Por tanto, si a estas mujeres se les hubiera realizado la técnica del ganglio se le hubiera evitado la morbilidad asociada a la linfadenectomía y se habría ahorrado días de estancia hospitalaria.
- El coste económico global de la técnica del ganglio centinela es menor que el de la linfadenectomía axilar gracias fundamentalmente, a la disminución de la estancia hospitalaria.

## 6.2. TÉCNICA DE ROLL

- Con la extirpación de las lesiones no palpables mediante esta técnica se estableció el diagnóstico de carcinoma en nueve de cada diez casos, sólo 1 de cada 10 corresponde a patología benigna.
- En nuestra Unidad la indicación más frecuente del Roll fue terapéutica, ya que en la mayoría de las mujeres el diagnóstico histológico de cáncer de mama se hace antes de la cirugía.
- En casi la mitad de las pacientes (49%) se realizó la técnica de SNOLL (tumorectomía con Roll y ganglio centinela).
- La técnica de Roll evitó la necesidad de reintervención en el 65,9% de las mujeres, por el contrario, en el grupo de biopsia guiada con arpón hubo que reintervenir al 63,4% de las pacientes porque en el estudio anatómo-patológico se comprobó que los bordes estaban afectados.
- Las indicaciones de la técnica de Roll son las mismas que las de biopsia guiada con arpón. Excepto la presencia de microcalcificaciones dispersas, donde el Roll no está indicado.
- Uno de los parámetros más importantes, que se debe considerar al realizar la comparación de ambas técnicas, es la obtención de márgenes libres y, por tanto en la necesidad o no de una segunda intervención para extirpar la totalidad de la lesión maligna con la técnica de Roll se obtuvo un 81,3% de casos con márgenes libres, mientras que con la biopsia con arpón el porcentaje disminuyó al 51,9%.

- La técnica de Roll es más rentable al obtener un mayor porcentaje de márgenes quirúrgicos libres y con ello un menor número de reintervenciones.
- No obstante, pensamos que ambas técnicas, tanto la biopsia selectiva del ganglio centinela como la técnica de Roll, son dos procedimientos que deben estar presentes en el manejo quirúrgico del cáncer de mama en cualquier Unidad de Patología Mamaria.

## 7. **BIBLIOGRAFÍA**

1. *Guías de Práctica Clínica en Cáncer de Cataluña. Oncoguía de mama, OG04/2003.* Agencia d'Avalluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. Pla Director d'Oncologia. Servei Català de la Salut. Oncoguies, AATRIM Barcelona: 2004. <http://www.aatrm.net>
2. Usansizaga JA, De La Fuente P. *Tratado de Obstetricia y Ginecología, vol II: Ginecología.* Madrid: McGraw-Hill & Interamericana, 1999.
3. Lombardía J, et al. *La mama paso a paso, Guía Práctica en Patología Mamaria.* Madrid: Ergon, 2002.
4. Lombardía J, Fernández M. *Patología tumoral del aparato genital femenino y mama. Ginecología y Obstetricia, Manual de Consulta Rápida.* Madrid: FEDEC MEIJI FARMA S.A., 2003.
5. *Protocolos y Guías de Actuación Clínica en Ginecología y Obstetricia. Cáncer de mama: Tratamiento* (Actualizado en 2005). Sociedad española de Ginecología y Obstetricia. <http://www.prosego.com>
6. Pérez-López FR. *Cáncer de mama, Biología, diagnóstico y tratamiento.* Zaragoza: SEISGE, 2000.
7. *The ACR Breast Imaging Reporting and Data System Atlas (BI-RADS Atlas)* 4th ed. Reston, Virginia: American College of Radiology; 2003.
8. Ingle JN, Dowsett M. *Advances in Endocrine Therapy of Breast Cancer. Proceedings of the 2003 Gleneagles Conference.* Canada: 2004.

9. Kaufmann M, et al. For de German Zoladex Trial Group. **Goserelin, a depot gonadotrophin-releasing hormone agonist in the treatment of premenopausal patients with metastatic breast cancer.** *J Clin Oncol* 1989; 7:1113-9.
  
10. **Tratamiento sistémico del cáncer de mama.** SEGO: Protocolos de Guías de Actuación Clínica en Ginecología y Obstetricia. 2005.
  
11. Peppercorn J, et al. **Standards for follow-up care of patients with breast cancer.** *J Breast* 2005.
  
12. **Seguimiento de Pacientes con Cáncer Ginecológico o Mamario.** SEGO: Protocolos de Guías de Actuación Clínica en Ginecología y Obstetricia. 2005.
  
13. Susini T, Nori J, Vanzi E, Livi L. **Axillary ultrasound scanning in the follow-up of breast cancer patients undergoing sentinel node biopsy.** *The Breast*, April 2007; 16:190-196.
  
14. Cabanas RM. **An approach for the treatment of penile carcinoma.** *Cancer* 1977; 39:456-66.
  
15. Morton D, Wen D, Wong J, Economou J, Cagle L, Storn K. et al. **Technical detail of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma.** *Arch Surg.* 1992; 127:392-9.
  
16. Giuliano A, Kirgan D, Guenther M, Morton D. **Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer.** *Annual of Surgery.* 1994 Sept; 220(3):391-401.
  
17. Ball A, Waters R, Fish S, Thomas J. **Radical axillary dissection in the staging and treatment of breast cancer.** *Ann Royal Coll Surg* 1992; 74:126-9.

18. . *Reunión de consenso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama*, nov-06). *Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria*.
19. *Congreso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cancer de mama. Sociedad española de Senología y Patología mamaria*. Marzo 2007, Madrid. *Rev senología patol mam* 2007; 20 (1), pp. 16-20.
20. Schwartz GF, Guiuliano AE, Veronesi U. *“Preceedings of the consensus conference on the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast. April 19 to 22, 2001. Philadelphia, Pennsylvania”*. *Hum Pathol* 2002 Jun; 33(6):579-89.
21. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V et al. *“Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes”*. *The Lancet* 349:1864-1867, 1997.
22. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, Viale G, Zurrida S et al. *“Sentinel node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph nodes”*. *Lancet* 1997 Jun 28;349(9069).1864-7.
23. Veronesi U, Zurrida S, Galimberti V. *“Consequences of sentinel node in clinical decisión making in breast cancer and prospects for future studies”*. *Eur J Surg Oncol* 1998 Apr; 24 (2):93-5.
24. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Galimberti V, Luini A, et al. *“Sentinel node biopsy and axillary dissection in breast cancer: results a large series”*. *J Natl Cancer Inst* 1999 Feb 17; 91(4):368-3.
25. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Intra M, Galimberti V, et al. *“Sentinel-lymph node biopsy as a staging procedure in breast cancer : update of a randomised controlled study”*. *Lancet Oncol* 2006 Dec; 7(12)983-90.



26. Veronesi U, Galimberti V, Zurrada S, Pigatto F, Veronesi P, et al. ***“Sentinel lymph node biopsy as an indicator for axillary dissection in early breast cancer”***. *Eur J Cancer*. 2001 Mar; 37(4):454-8.
27. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrada S et al. ***“A randomized comparison of sentinel node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer”***. *N Engl J Med* 2003 Aug 7; 349(6):546-53.
28. Luini A, Gatti G, Ballardini B, Zurrada S, Galimberti V, Veronesi P, Vento AR, et al. ***“Developments of axillary surgery in breast cancer”***. *Ann Oncol* 2005 Feb; 16(2):259-62.
29. Veronesi U, Zurrada S. ***“Present and future of sentinel node lymphadenectomy in breast cancer”***. *Cancer Res* 2000; 157:221-7.
30. Veronesi U. ***“The sentinel node and breast cancer”***. *Br J Surg* 1999 Jan ; 86(1):1-2.
31. Fisher B, Wolmark N, Bauer M, et al. ***“The accuracy of clinical nodal staging and of limited axillary dissection as a determinant of histologic nodal status in carcinoma of the breast”***. *Surg Gynecol Obstet* 1981; 152; 765-72.
32. Kim T. ***“Sentinel Node Biopsy versus Conventional Axillary Dissection in Clinically Node-Negative Breast Cancer Patients”***. *Cancer*. 2006 Jan; 106 (1): 4 -16.
33. Konstantiniuk P, Schrenk P, Reitsamer R et al. ***“A nonrandomized follow-up comparison between standard axillary node dissection and sentinel node biopsy in breast cancer “***. *The Breast* (2007)16; 520-526.
34. Carmon M. et al. ***“Intraoperative palpation for clinically suspicious axillary sentinel lymph nodes reduces the false negative rate of sentinel lymph node biopsy in breast cancer”***. *Breast J*. 2006 May-Jun; 12 (3): 199 -201.

35. Wilke LG. ***“Surgical complications associated with sentinel lymph node biopsy: results from a prospective international cooperative group trial”***. *Ann Surg Oncol* 2006 Apr; 13(4): 491-500.
36. Kjaergaard J, Blicherttoft M, Andersen J, et al. ***Probability of false negative nodal staging in conjunction with partial axillary dissection in breast cancer***. *Br J Surg* 1985; 72: 365-7.
37. Hoon DSB, Doi F, Giuliano AE, et al. ***The detection of breast carcinoma micrometastasis in axillary lymph nodes by means of reverse transcriptase-polymerase chain reaction***. *Cancer* 1995; 76:533-5.
38. Miner TJ, Shriver CD, Jaques DP, Maniscalcotheberge ME, Krag DN. ***Ultrasonographically guided injection improves localization of the radiolabeled sentinel lymph node in breast cancer***. *Ann Surg Oncol* 1998 Jun; 5(4):315-21.
39. Tresserra F et al. ***“Ultrasonographic detection of normal lymph nodes in patients with breast cancer”***. *The British Journal of Radiology*, 72 (1999).827-829.
40. Feu J, Tresserra F, Fábregas MD, et al. ***“Metastatic breast carcinoma in axillary lymph nodes; in vitro US detection”***. *Radiology* 1997; 205; 831-835.
41. Paganelly G, De Cicco C, Cremonesi M, Prisco G, Calza P, Luini A et al. ***Optimizad sentinel node scintigraphy in breast cancer***. *Q J Nucl Med (Italy)* 1998 Mar; 42(1): 49-53.
42. Engel J, Lebeau A, Sauer, Hölze S. ***Are we wasting our time with the sentinel technique? Fifteen reasons to stop axilla dissection***.*The Breast*, June 2006; 15:451-454.

43. Paganelli G, et al. ***“Internal Mammary node lymphoscintigraphy and biopsy in breast cancer”***.Jun 2002.
44. Sugg S. L. - ***“Should internal mammary nodes be sampled in the sentinel lymph node era?”***. Ann Surg Oncol 2000 April 7 (3): 188-192.
45. Esturgie SH. ***“Should the hunt for internal mammary chain sentinel nodes begin?”*** Ann Surg Oncol. 2003 Oct. 10 (8): 935-41
46. Veronesi U, et al. ***“The Dissection of Internal Mammary Nodes does not Improve the Survival of Breast Cancer Patients 30-Years Results of a Randomised Trial”***. Eur. J. Cancer 1999.Sep. 35(9):1320-5.
47. Bevilacqua J.L ***“A selection algorithm for internal mammary sentinel lymph node biopsy in breast cancer”***.Eur J. Surg Oncol. 2002 Dic; 28(8): 889.
48. Sugg S. L. ***“Should internal mammary nodes be sampled in the sentinel lymph node era?”*** Ann Surg Oncol 2000 Apr 7 (3): 188-192.
49. Dupont , E. et al .***“Utility of internal mammary lymph node removal when noted by intraoperative gamma probe detection”***. .Dic 2001.
50. Carcoforo, et al. ***“Sentinel node biopsy in the evaluation of the internal mammary node chain in patientes with breast cancer”***. May-Jun 2002.
51. Galimberti, V. et al ***“Stage migration after biopsy of internal mammary chain lymph nodes in breast cancer patients”***. Nov. 2002.
52. Noguchi; M. ***“Relevance and Practicability of internal mammary sentinel node biopsy for Breast cancer.”*** Breast Cancer 2002.
53. Tanis. P. J.:***“Impact of non axillary sentinel node biopsy staging and treatment of breast cancer patients”***. Br. J. Cancer. Sept. 2002.

54. Esturgie SH ***“Should the hunt for internal mammary chain sentinel nodes begin? An evaluation of 150 breast cancer patients”***. - Ann Surg Oncol. 2003 Oct. 10 (8) 935-41.
55. Madsen E. ***“The impact on Post-surgical Treatment of Sentinel Lymph Node Biopsy of Internal Mammary Lymph Nodes in Patients with Breast Cance.*** Ann Surg Oncol. 2007 Jan 26.
56. Wouters MW. ***“Should internal mammary chain (IMC) sentinel node biopsy be performed? Outcome in 90 consecutive non-biopsied patients with a positive IMC scintigraphy”***. Breast. 2007 Sep 21.
57. Shimazu. K. et al. ***“Lymphoscintigraphy visualization of internal mammary nodes with subtumoral injection of radiocolloid in patients with breast cancer.”*** Mar. 2003.
58. Olivier J.B ***“Anatomic fonctionnelle du drainage lymphatique du sein: apport de la technique du lymphonoeud sentinelle”***. Ann Chir 2006 Jul; 6 (1-8).
59. Krynyckyi BR. ***“Factors affecting visualization rates of internal mammary sentinel nodes during lymphoscintigraphy”***. J. Nucl. Med 2003 Sep; 44 (9): 1387:93.
60. Masakuni Noguchi. ***“Internal mammary sentinel modbiopsy for breast Cancer: Is it practicable and relevant?”***. Oncology Repors 9-461-468; 2002.
61. Fabry H.F.J. ***“Clinical Relevance of paraesternal uptake in Sentinel node procedure for breast cancer”***. J. Surg Oncol. Jul 2004.
62. Johnson Am ***“Sentinel node biopsy an internal mammary limphatic mapping in breast cancer”*** “. J. Surg. May. 2000.

63. Byrd D.R ***“Internal mammary lymph node drainage patterns in patients with breast cancer documented by breast lymphoscintigraphy”***. *Ann Surg Oncol* 2001 Apr; 8(3): 234-240.
64. Galimberti V, Veronesi P, Arnone P, De cicco C, Renne G, Intra M, et al. ***“Stage migration after biopsy of internal mammary chain lymph nodes in breast cancer patients”***. *Ann Surg Oncol*. 2002 Nov; 9(9):924-8.
65. Paganelli G, Galimberti V, Trifiró G, Travaini L , De Cicco C, Intra M, et al ***“ Internal mammary node lymphoscintigraphy and biopsy in breast cancer”***. *Q J Nucl Med* 2002 Jun;46(2)138-44.
66. Sacchini G, Besorgen PI, Galimberti V, Veronesi P, Zurrida S, Luini A et al. ***“Surgical approach to internal mammary lymph node biopsy”***. *J Am Coll Surg* 2001 Dec; 193(6):709-13.
67. Overgaard M, et al. ***“Postoperative radiotherapy in high risk premenopausal women with cancer who receive adjuvant chemotherapy”***. *Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. N Engl J Med*. 1997; 337(14):949-55.
68. Abram R et al. ***“Postmastectomy Radiotherapy: Guidelines of the American Society of Clinical Oncology”***. *Journal of Clinical Oncology*, 2001; 19(5)1539-1569.
69. Steme SM et al. ***“The role of irradiation of de Interna Mammary Lymph Nodes in high risk stage II to IIIA breast cancer patients after high dose chemotherapy: A prospective sequential non randomized study”***. *J Clin Oncol*, 2003; 21:2713-2718.
70. Ragaz J et al.” ***Locoregional Radiation Therapy in Patients With High-Risk Breast Cancer Receiving Adjuvant Chemotherapy: 20-Year Results of the British Columbia Randomized trial”***. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 116 –26.

71. ***"Practice Guidelines for Breast Cancer"***A Comparison between U.S. and Japan (U.S.: as of 2007, Japan: according to "Practice Guideline for Breast Cancer"(2005) published by the Japanese Breast Cancer Society).
72. Veronesi u et al.” ***The value of radiotherapy on metastatic internal mammary nodes in breast cancer. Results on a large series***”. Ann Oncol 2008; 19 (9): 1553-60.
73. NCCN. ***Practce guidelines in Oncology***. 2008. Invasive Breast Cancer.”***Principles of ratiation therapy***”.
74. Shimazu. K. et al. ***“Lymphoscintigraphy visualization of internal mammary nodes with subtumoral inyection of radiocolloid in patients with breast cancer”***. Mar 2003.
75. Olivier J.B. ***“Anatomic fonctionnelle du drainage lymphatique du sein: apport de la technique du lymphonoeud sentinelle”***. Ann Chir 2006 Jul; 6 (1-8).
76. Zager J. S. ***“Patterns of breast lymph drainage apropos to the subareolar plexus”*** -San Antonio XII -04.
77. McMasters KM, Wong SL, Martin RCG et al. ***“Dermal injection of radioactivecolloid is superior to peritumoral injection for breast cancer sentinel lymph node biopsy. Results of multiinstitutional study”***. Ann Surg 2001; 233: 676-687.
78. Martin RCG, Derossis AM, Fey J et al. ***“Intradermal isotope injection is superior to intramammary in sentinel node biopsy for breast cancer”***. Surgery 2001; 130: 432-438.
79. Mateos JJ, Vidal-Sicart S, Zanón G et al. ***“Sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients: subdermal versus peritumoral radiocolloid injection”***. Nucl Med Commun 2001; 22: 17-24.

80. Boolbol SK, Fey JV, Borgen PI, et al. ***Intradermal isotope injection: A highly accurate method of lymphatic mapping in breast carcinoma.***Ann Surg Oncol 2001; 8: 20-24.
81. Motomura K, Komoike Y, Hasegawa Y et al.***Intradermal radioisotope injection is superior to subdermal injection for the identification of the sentinel node in breast cancer patients.***J Surg Oncol 2003; 82: 91-97.
82. Pelosi E, Bajocco C, Ala A et al.***Lymphatic mapping in early stage breast cancer: comparison between periareolar and subdermal injection.***Nucl Med Commun 2003; 24: 519-523.
83. Gauthier et al. ***“Axillary recurrence after negative sentinel lymph node biopsy Under local anesthesia in breast cancer”.*** Eur. J. Surg. Oncol. 2008 Oct 30.
84. Groetelaers RP et al. ***“Axillary recurrences after negative sentinel lymph node biopsy under local anaesthesia for breast cancer: a follow-up study after 5 years.”***Eur. J. Surg. Oncol. 2008 Sep 11.
85. Kongdan et al. ***“ Effectiveness and reability of sentinel node biopsy under local anesthesia for breast cancer”.***Breast, Oct 2008; 17(5):528-31.
86. Bouquier J et al. ***“Sentinel lymph node biopsy under local anaesthesia: how to avoid the disadvantages of intraoperative examination”.*** Gynecol. Obstet. Fertil, Jan 2, 36(1):79-84.
87. Luini A, Calderela P, Gatti G, Veronesi P et al. ***“ The sentinel node biopsy Under local anesthesia in breast cancer: advantages and problems , how the technique influenced the activity of breast surgery department; update from the European Institute of Oncology with more than 100000 cases”.*** The Breast (2007)16,527-532.

88. Luini A, Gatti , Frasson A, et al. ***“Sentinel lymph node biopsy performed after local anesthesia in patients with early-stage breast carcinoma”***. Arch 200; 10:1157-60.
89. Smidt ML, Janssen CMM, et al. ***“Sentinel lymph node biopsy performed under local anesthesia is feasible”***. Am J Surg 2004; 187: 684-7.
90. De Cicco C, Cremonesi M, Luini A, Bartolome M, Grana C, Galimberti V, Veronesi U. ***“ Lymphoscintigraphy and radioguided biopsy of the sentinel axillary node in breast cancer”***. J Nucl Med 1998 Dec; 39(12):2080-4.
91. Paganelly G, De Cicco C, Cremonesi M, Prisco G, Veronesi U. ***“ Optimized sentinel node scintigraphy in breast cancer”***. Q J Nucl Med 1998 Mar; 42(1):49-53.
92. Goyal et al. ***“Role of routine preoperative lymphoscintigraphy in sentinel node biopsy for breast cancer”***. Eur J Cancer 2005; 41: 238-243.
93. Krag D, et al. ***“The Sentinel Node in Breast Cancer- A Multicenter validation study”***. N Eng J Med 1998; 339: 941-94.
94. Marchal et al. ***“Results of Preoperative Lymphoscintigraphy for Breast Cancer are predictive of identification of axillary sentinel lymph nodes”***. World J Surg 2006; 30: 1-6.
95. Paredes P, Vidal-Sicart S, Zanón G, Roé N, et al. ***“Radioguided occult lesion localisation in breast cancer using an intraoperative portable gamma camera: first results.”*** Eur J Nucl Med Mol Imaging 2008; 35: 230-235.
96. Viale G. ***“Predicting the risk for additional axillary metastases in patients with breast carcinoma and positive sentinel node biopsy”***. Ann Surg 2005 Feb. 241 (2):319 -2.



97. Cserni G, Sapino A, Decker T. ***Discriminating between micrometastases and isolated tumor cells in a regional and institutional setting. The Breast*** 2006 June; 15(3):347-354.
98. Van Rijk MC. ***“Additional axillary metastases and stage migration in breast cancer patients with micrometastases or submicrometastases in sentinel lymph nodes”.*** *Cancer* 2006 Jun 27.
99. Tresserra F et al. ***“Detection of micrometastases in the sentinel node of patients with infiltrating breast cancer”.*** *Prog Obstet Ginecol* 2002; 45(2):37-44.
100. Veronesi U, Zurrida S, Mazzarol G, Viale G. ***“Extensive frozen section examination of axillary sentinel nodes to determine selective axillary dissection”.*** *World J Surg* 2001 Jun; 25(6):806-8.
101. Viale G et al. ***“Histologic detection and clinical implications of micrometastases in axillary sentinel lymph nodes for patients with breast carcinoma”.*** *American Cancer Society* 2001.
102. Schren K.P.et al. ***“Prediction of non-sentinel lymph node status in breast cancer with a micrometastatic sentinel node”.*** *Br. J. Surg* 2005. Jun; 92 (6): 707-13.
103. Fernández A, Vidal-Sicart S. ***El ganglio centinela. Cocepto y aplicaciones clínicas en neoplasias de mama y melanoma.*** *Rev. Esp. Med. Nuclear.* 2000; 19:371-387.
104. Cserni G. ***What is a positive sentinel lymph node in a breast cancer patient? A practical approach.*** *The Breast*, April 2007; 16:152-160.
105. Kontriras H, Bland K. ***When is sentinel node biopsy for breast cancer contraindicated?.*** *Surgical Oncology*, Nov 2003; 12:207-210.

106. *Specht M.C. "Conferencia consenso de Filadelfia (2001, 2005). American Society of Clinical Oncology (2005)" J. Ann Coll Surg 2005. Jan 200(1):10-14.*
107. *Wong L, Abell T, Chao C, Edwards M, McMasters K. Optimal Use of Sentinel Lymph Node Biopsy versus Axillary Lymph Node Dissection in Patients with Breast Carcinoma. Cancer 2002; 95:478-87.*
108. *Hieken TJ, Velasco JM et al. "Selective or routine axillary disease staging for patients with clinically lymph node-negative breast cancer?. Surgery 2006 Oct; 140(4):500-7.*
109. *Menson M, Fenaroli P, Gianatti A, Virotta G, Guiliano LG, et al. "Sentinel node biopsy in the surgical management of breast cancer; experience in a general hospital with a dedicated surgical team". Breast 2004 Jun 13(3):200-5.*
110. *Estudios de SLNB después de Neoadyuvancia. Kinoshita.-San AntonioXII - 04. Com P 2023.*
111. *Mamounas E.P.-"Sentinel Node Biopsy after Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer: Results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B -27". J. Clin.Oncol. 23-12; 2694-2701. April 2005.*
112. *Xing Y. "Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy in patients with breast cancer". Br J Surg 2006 May; 93 (5): 539-4.*
113. *Shen J. "Feasibility and Accuracy of sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy in breast cancer patients with documented Axillary Metastases". Cancer 2007 feb13.*

114. Gimbergues P. ***“Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy is accurate in breast cancer patients with a clinically negative axillary nodal status at presentation”***. *Ann Surg Oncol*. 2008 May; 15(5):13316-21.
115. Yamamoto M. ***“The predictive value of sentinel lymph node biopsy in locally advanced breast cancer patients who have undergone neoadjuvant chemotherapy”***. *Am Surg*. 2007 Oct; 73 (10):977-80.
116. Tausch C. ***“Sentinel Lymph Node Biopsy after Preoperative Chemotherapy for Breast Cancer: Findings from the Austrian Sentinel Node Study Group”***. *Ann Surg Oncol*. 2008 Jul 6.
117. Ruano R, Ramos M, García-Talavera JR; et al. ***“Sentinel node biopsy in T2 breast cancers larger than 3cm and clinically negative axilla compared with the T1-T2 < 3cm Standard indication.”****Rev. Esp. Med. Nucl*. 2008 May-Jun; 27(3):176-82.
118. Chung MH, Ye W, Giuliano AE, et al. ***“Role for sentinel lymph node dissection in the management of large (> or = 5cm) invasive breast cancer.”****Ann Surg Oncol* 2001.Oct; 8 (9):688-92
119. Wong SL, Chao C, Edwards MJ, et al. ***“Accuracy of sentinel lymph node biopsy for patients with T2 and T3 breast cancers”***.*Ann Surg* 2001. Jun ; 67(6):522-6.
120. Tresserra F et al. ***“Carcinoma micropapilar infiltrante de la mama y biopsia del ganglio centinela”***. *Rev senología patol mam* 2006; 19 (1), pp. 13-16
121. Schrenk P, Wayand W. ***Sentinel – node biopsy in axillary lymph – node staging for patients with multicentric breast cancer***. *Lancet* 2001.

122. Gentilini OD, Trifiró G, Soteldo J, Luini A, Veronesi U, et al. ***“Sentinel node biopsy in multicentric breast cancer. The experience of the European Institute of Oncology.”*** *Eur J Surg Oncol* 2006 Jun; 32(5):507-10.
123. Tresserra F et al. ***“Tumor size and lymph node status in multifocal breast cancer”***. *The Breast Journal*, Vol. 13 Numb 1, 2007; 68-71.
124. Zavagno G, Belardinelli V, Marconato R, Carcoforo P. ***Sentinel Lymph node metastasis from mammary ductal carcinoma in situ with microinvasion. The Breast***, April 2007; 16:146-151.
125. Yen T.W et al. ***“Predictors of invasive breast cancer in patients with an initial diagnosis of ductal carcinoma in situ: a guide to selective use of sentinel lymph node biopsy in management of ductal carcinoma in situ”***. *J. Ann Coll Surg*. 2005. Apr 200(4):516 -26.
126. Mabry H et al. ***“What is the value of axillary dissection or sentinel node biopsy in patients with ductal carcinoma in situ?”*** *Am Surg*. 2006 Oct; 192 (4):455-468.
127. Intra M, Veronesi P, Mazzarol G, Galimberti V, Luini A, Sacchani V, et al. ***“Axillary sentinel lymph node biopsy in patients with pure ductal carcinoma in situ of the breast.”*** *Arch Surg* 2003 Ma; 138(3):309-13.
128. Intra M, Rotmensz N, Veronesi P, Colleoni M, Iodice S, Paganelli G, Viale G, Veronesi U. ***“Sentinel node biopsy is not a Standard procedure in ductal carcinoma in situ of the breast: the experience of the European Institute of Oncology on 854 patients in 10 years.”*** *Ann Surg* 2008 Feb; 247(2):315-9.
129. Intra M, Rotmensz N, Viale G, Veronesi U. ***“Trends in the treatment of ductal carcinoma in situ of the breast”***. *J Natl Cancer Inst*. 2004 Jul 21;96(14):1110-1.

130. Julian TB. et al. ***“Is Sentinel Node Biopsy Necessary in Conservatively Treated DCIS?”*** *Ann Surg Oncol*. 2007 Aug; 14(8):2202-8.
131. Kim H J., Lee JS, Park EH, Choi Sl, et al. ***“Sentinel node biopsy in patients with multiple breast cancer”***. *Breast Cancer Res Treat*. 2008, Jun; 109(3):503-6.
132. Intra M, Zurrida S, Maffini F, et al. ***“Sentinel lymph node metastasis in microinvasive breast cancer”***. *Ann Surg Oncol* 2003 Dec; 10 (10) -1160-5.
133. Wong et al. ***“The effect of prior breast biopsy method and concurrent definitive breast procedure on success and accuracy of sentinel lymph node biopsy”***. *Ann Surg Oncol* 2002; 9: 272-27.
134. Esturgie S. ***“Excisional biopsy of primary tumor modifies lymphatic drainage”***. H.-San Antonio XII-04.-Com P 2025.
135. Intra M, Veronesi P, Gentilini OD, Trifiró G, et al. ***“Sentinel lymph node biopsy is feasible even after total mastectomy”***. *J Surg Oncol* 2007 Feb 1; 95(2):175-9.
136. Intra M. ***“Second axillary sentinel node biopsy for ipsilateral breast tumour recurrence”***. *Br J Surg*. 2007 Jun 21.
137. Intra M, Trifiró G, Viale G, Rotmensz N, Gentilini OD, Soteldo J, Galimberti V et al . ***“Second biopsy of axillary sentinel lymph node for reappearing breast cancer after previous sentinel lymph node biopsy”***. *Ann Surg Oncol* 2005 Nov; 12(11):895-9.
138. Port ER. ***“Preoperative sentinel lymph node biopsy: a new option for patients with primary or locally recurrent breast carcinoma”***. *J Ann Coll Surg* 2002 Aug; 195 (2): 167-72.

139. Tabac k. **“Sentinel lymph node biopsy for local recurrence of breast cancer after breast conserving therapy”**. *J Ann Surg Oncol* 2006 Jul; 13 (8): 1099-1104.
140. Cody III H. **“Preoperative sentinel lymph node biopsy: Adding Nuance to the management of locally recurrent breast cancer”**. *J Ann Surg Oncol* 2006 Jul. Editorial; 1-
141. Axelsson CK. **“Sentinel lymph node biopsy in operations for recurrent breast cancer”**. *Eur J Surg Oncol.* 2007 Oct 26.
142. Schrenk P **“Lymphatic mapping in patients with primary or recurrent breast cancer following previous axillary surgery”**. *Eur J Surg Oncol.* 2007 Dec 24.
143. Intra M, García-Etienne CA, Renne G, Trifiró G, et al. **“When sentinel node is intrammary”**. *Ann Surg Oncol* 2008 May; 15(5):1304-8.
144. Gennari R, Rotmensz N, Perego E, Dos Santos G, Veronesi U. **“Sentinel node biopsy in elderly breast cancer patients”**. *Surg Oncol* 204 Dec; 13(4):193-6.
145. Gentilini O, Cremonesi M, Trifiro G, Ferrari M. **Safety of sentinel node biopsy in pregnant patients with breast cancer**. *J Obstet Gynaecol Can, Feb* 2002;24(2):164-80.
146. Gentilini O, Masullo M, Rotmensz N, Peccatori F, Mazzarol G. **Breast cancer diagnosed during pregnancy and lactation: biological features and treatment options**. *European Journal of Surgical Oncology*, April 2005; 31:232-236.
147. Matthew M et al. **“Sentinel Lymph Node Biopsty during pregnancy; Initial clinical experience”**. *Ann. Sur. Oncol.* Vol. 14 N° 1, 2007.
148. Gentilini OD, Chagas E, Zurrida S, Intra M, De Cicco C, et al. **“Sentinel lymph node biopsy in male patients with early brest cancer”**. *Oncologist* 2007 May ;12(5)512-5.

149. Gennari R, Gurigliano G, Jereczek-Fossa BA, Zurrida S, Renne G, Intra M, Galimberti V, Luini A, et al. ***“Male breast cancer; a special therapeutic problem. Anything new?”***. *Int J Oncol* 2004 Mar;24 (3)663-70.
150. McCarter et al. ***“The breast cancer patient with multiple sentinel nodes: when to stop?”*** *J Am Coll Surg* 2001; 192:692-697.
151. Zakaria S. J.” ***Sentinel lymph node biopsy for breast cancer. How many nodes are enough?”*** *Surg Oncol* 2007 Aug. 8
152. Yi M.t al. e ***How many sentinel lymph nodes are enough during sentinel lymph node dissection for breast cancer?*** *Cancer*. 2008 May 5.
153. Alkhatib W. ***“Solitary positive sentinel lymph node accompanied by negative sentinel lymph node(s) is predictive of a negative completion axillary lymph node dissection”***. *Am J Surg*. 2007 Dec; 194(6):856-8.
154. Zakaria S. ***“Sentinel node positive breast cancer patients who do not undergo axillary dissection: are they different?”*** *Surgery*. 2008 May; 143(5): 641-7.
155. Katz A.et al. ***“Can Axillary dissection be avoided in patients with sentinel lymph node metastases?”*** *J. Surg. Oncol*. 2006 Jun 1; 93 (7): 53 -58.
156. Viale G. et al. ***“Predicting the status of axillary sentinel lymph nodes in 4.351 patients with invasive breast carcinoma treated in a single institution”***. *Cancer* 2005 Feb.1; 103 (3):492 -500.
157. Barranger E et al. ***“An axilla scoring system to predict non sentinel lymph node status in breast cancer patients with sentinel lymph node involvement”***. *Breast Cancer Res. Treat.* 2005. May; 9(2) 113-9.
158. Bevilacqua J.L. ***“Doctor, what are my chances of having a positive sentinel node? A validated nomogram for risk estimation”***. *J. Clin Oncol*. 2007 jul. 30.

159. Van Zee K. J.” **Controversia sobre la posibilidad de evitar el Vac. Ax. Con el GC+** “.Am Surg. Oncol. 2003 Dec; 10(10): 1140 -51.
160. Intra M, Rotmensz N, Mattar D, Gentilini OD, Vento A, Veronesi P, Luini A, Veronesi U, et al. **“Unnecesary axillary node dissections in the sentinel lymph node era”**.Eur J Cancer. 2007 Dec; 43(18):266-8.
161. Gordon F, Giuliano E, Veronesi U. **“Proceeding of the Consensus Conference on the Role of Sentinel Lymph Node Biopsy in Carcinoma of the Breast”**. April 19-2; 2001. Philadelphia, PennsylvaniaG
162. Querci G, Bensosn JR. **“A critique of the sentinel node concept”**. The Breast 2006.doi:10.1016.
163. Clarke K, Khonji N, Mansel RI.”**Sentinel Node Biopsy in breast cancer: ALMANAC trial”**. World J Surg. 2001; 25:819-822.
164. Petrek JA, Heelan MC. **“Incidence of breast carcinoma-related lymphedema”**. Cancer.1998; 83:2776-2781.
165. Schrenk P, Rieger R, Shamiyeh A,et al. **Morbidity following sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection for patients with breast carcinoma**.Cancer,1999;88:608-614.
166. Pozo P, Godayol D, Nakal H. **Evaluación de la técnica de utilización del azul de metileno en la localización del ganglio centinela en la disección axilar**.Revista Venezolana de Oncología, 2000.
167. Kanter t al. **“5-Years follow-up of sentinel node negative breast cancer patients”**. Eur J Sur Oncol 2006; 32: 282-286.
168. Veronesi U, Galimberti V, Paganelli G, Maisonneuve P, Viale G, Orecchia R, Intra M, Luini A, et al. **“Axillary metastases in breast cancer patients with**



- negative sentinel nodes; A follow-up of 3548 cases.*” *Eur J Cancer* 2009 Jan 5.
169. Bergkvist L. **“Axillary Recurrence Rate after Negative Sentinel Node Biopsy in Breast Cancer: Three-Year Follow-Up of the Swedish Multicenter Cohort Study”**. *Ann Surg.* 2008 Jan; 247(1):150-156.
  170. Veronesi U, Galimberti V, Mariani L, Gatti G, Paganelli G, Viale G, et al. **“Sentinel node biopsy in breast cancer: early results in 953 patients with negative sentinel node biopsy and no axillary dissection”**. *Eur J Cancer* 2005 Jan; 41(2)231-7.
  171. Naik A.M **“The Risk of Axillary Relapse after Sentinel Lymph Node Biopsy for Breast Cancer is comparable with that of Axillary Lymph Node Dissection”**. *Ann of Surg* 240:3, 462.-Sept. 2004.
  172. Cox C. **“Survival outcomes in node-negative breast cancer patient evaluation with complete axillary node dissection versus sentinel lymph node biopsy”**. *Ann Surg Oncol.* 2006 May; 13 (5): 708 -11.
  173. **“A meta-analysis of FDG-PET the evaluation of breast cancer recurrence and metastases”**.*Breast Cancer Res Treat* 2005 Mar; 90(2):105-120.
  174. Roerke MC et al. **“Utility of SPECT/CT in preoperative planning for sentinel lymph node biopsy in melanoma and head/neck carcinomas”**. *Clin Nucl Med* 2007; 32: 464-465.
  175. Glass E et al. **“Plenary session; SLNB 2008 state of the art”**. *Ann Surg Oncol* 2008; 15:19 (S1).
  176. Veronesi U, De Cicco C, Galimberti V, Fernández JR, et al. **“A comparative study on the value of FDG-PET and sentinel node biopsy to identify axillary metastases”**.*Ann Oncol* 2007 Mar ;18(3):473-8.

177. Gallowitsch HJ et al. **"Sentinel node SPECT-CT in breast cancer.Can we expect any additional and clinically relevant information?".** *Nuklearmedizin* 2007; 46:252-256.
178. HusariDet al. **"Single-photon emission computed tomography/computed tomography for sentinel node mapping in breast cancer".** *Semin Nucl Med* 2007; 37: 2933.
179. Lerman H et al. **"Improved sentinel node identification by SPECT/CT in overweight patients with breast cancer".** *J Nucl Med* 20007;48:201-206.L
180. Perrier L, Nessah K, Mignotte H, Carrere MO, et al. **"Cost comparison of two strategies in the treatmen of breast cancer: sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection".** *Int J Technol Assess Health Care.* 2004 Fall; 20(4):449-54.
181. Li CI, Daling JR, Malone EA." **Age-specific incidence rates of in situ breast carcinomas by histologic type, 1980-2001".** *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14:108-1011.
182. Cady B, Stone MD, Schuler JG, et al." **The new era in breast cancer. Invasion, size and nodal involvement dramatically decreasing as a result of mammographic screening".** *Arch Surg* 1996;131:301-308.
183. Berger SM, Curcio BM, Gershoncohen J, Isard HJ. **"Mammographic localization of unsuspected breast cancer".** *American Journal of Roentgenology, Radium Therapy and Nuclear Medicine* 1966; 96:1046-52.
184. Hermann G, Janus G, Lesnick GJ. **"Percutaneous localization of non palpable breast lesions."** *Breast* 1983; 9:4-6.
185. Luini A, Zurrida S, Galimberti V, Paganelli G."**Radioguided surgery of occult breast lesions".** *Eur J Cancer.* 1998; 34:204.

186. Paganelli G, Veronesi U. « **Innovation in early breast cancer surgery : radio-guided occult lesion localization and sentinel node biopsy** ». *Nucl Med Commun.* 2002 Jul ; 23(7) :625-7.
187. Luini A, Zurrida S, Paganelli G, Galimberti V, Sacchini V, Monti S, Veronesi P, Viale and Veronesi U. “ **Comparison of radioguided excision with wire localization of occult breast lesions**”. *British Journal of Surgery* 1999, 86, 522-525.
188. De Cicco C, Pizzamiglio M, Tifiró G, Luini A, Ferrari M, Prisco G, et al “**Radioguided occult lesion localisation (ROLL) and surgical biopsy in breast cancer. Technical aspects**”. *Q J Nucl Med.* 2002; 46(2):145-51.
189. Monti S, Galimberti V, Trifiro G, De Cicco C, Peradze N, Brenelli F, Fernández-Rodriguez J, et al. “ **Occult breast lesion localization plus sentinel node biopsy (SNOLL); experience with 959 patients at the European Institute of Oncology**”. *Ann Surg Oncol.*2007 Oct; 14(10):2928-31.
190. Sarlos D, Frey LD, Haueisen H, Landmann G. “**Radioguided occult lesion localization (ROLL) for treatment and diagnosis of malignant and premalignant lesions combined with sentinel node biopsy: A prospective clinical trial with 100 patients**”. *Eur J Surg Oncol.* 2008; Aug 7.
191. Frank HA, Hall FM, Steer ML. “**Preoperative localization of nonpalpable breast lesions demonstrated by mammography**”. *N Engl J Med* 1976; 295:259-60.
192. Hall FM, Frank HA.” **Preoperative localization of nonpalpable breast lesions**”. *AJR. Am. J. Roentgenol* 1979; 132: 101-5.
193. De Kopans DB, Luca S. “**A modified needle-hookwire technique to simplify preoperative localization of occult breast lesions**”. *Radiology* 1980; 134:781.

194. Homer MJ. "**Non palpable lesion localization using a curvedend retractable wire**". *Radiology* 1985; 157:259-60.
195. Fornage BD, Faroux MJ, Simatos A. "**Breast masses: US-guided fine-needle aspiration biopsy**". *Radiology* 1987; 162:409-14.
196. Kaufman CS, Jacobson L, Bachman B, Kaufman L. "**Intraoperative ultrasound facilitates surgery for early breast cancer**". *Ann Surg Oncol* 2002; 9(10):988-93.
197. Rahusen FD, Bremers AJ, Fabry HF, Van Amerongen AH, Boom RP, Meijer S. "**Ultrasound-guided lumpectomy of nonpalpable breast cancer versus wire-guided resection: a randomized clinical trial**". *Ann Surg Oncol* 2002; 9(10):994-8.
198. Rose A, Collins JP, Neerhut P, Bishop CV, Mann GB. "**Carbon localization of impalpable breast lesions**". *Breast* 2003; 12(4):264-9.
199. Cox C, Furman B, Stowell N, et al. "**Radioactive seed localization breast biopsy and lumpectomy: Can specimen radiographs be eliminated?**". *Ann Surg Oncol* 2003; 10:1039-1047.
200. Ricart Selma V, González Noguera PJ, Camps Herrero J, Martínez Rubio C, Lloret Martí MT, Torregrosa Andrés A. "**US-guided localization of non-palpable breast cancer and sentinel node using 99mTechnetium-albumin colloid**". *Radiologia*. 2007 Sep-Oct; 49(5):329-34.
201. Homer MJ. "**Transection of the localization hooked wire during breast biopsy**". *AJR Am J Roentgeneol* 1983; 141: 929-930.
202. Davis PS, Wechsler RJ, Feig SA. "**Migration of breast biopsy localization wire**". *Am J Radiol* 1983; 141:929-930.

203. Tykka H, Castren-Person M, Sjoblom M.” ***Pneumothorax caused by hooked wire localization of an impalpable breast lesion detected by mammography***”. *Breast* 1993; 2:52-53.
204. Armas F, Hernández MJ, Vega V, et al. ***“Utilidad y ventajas de la inyección subareolar del trazador en la biopsia selectiva del gangli centinela en el cáncer de mama”***. *Rev Esp Med Nucl* 2007;26(2):107-20.
205. ***“Protocolo de Cáncer de Mama”***. Comisión de Tumores. Hospital Universitario del 12 de Octubre.
206. García Manero M, Rodríguez Fraile M, Valero M, Ritcher JA, López G. ***“New horizons in breast surgery. Radioguided surgery and selective sentinel node biopsy”***. *Rev Med Univ Navarra*. 2008. Jan-Mar; 52(1):13-7.
207. Rampaul RS; Dudley NJ, Thompson JZ, Burrell H, Evans AJ, Wilson ARM, Macmillan RD. ***“Radioisotope for occult lesion localisation (ROLL) of the breast does not require extra radiation protection procedures”***. *The Breast* (2003)12, 150-152.
208. Rampaul RS et al. ***« Randomized clinical trial comparing radioisotope occult lesion localization and wire-guided excision for biopsy of occult breast lesions »***. *Br J Surg* 2004;91:1575-7
209. Ronka R, Krogerus L, Leppanen E, Von Smitten K, et al. ***“Radioguided occult lesion localization in patients undergoing breast-conserving surgery and sentinel node biopsy.”***
210. Nadeem R, Chagla LS, Harris O, Desmond S, Thind R, Titterrell C, Audisio RA. ***« Occult breast lesion : A comparison between radioguided occult lesion localisation (ROLL) vs wire-guided lumpectomy (WGL) »***. *The Breast* 2005.14, 283-289.

211. van Esser S, Hobbelen MG, Peeters PH, Buskens E, van der Ploeg IM, Mali WP, Rinkes IH, van Hillegersberg R. **“The efficacy of radioguided occult lesion localization (ROLL) versus wire-guided localization (WGL) in breast conserving surgery for non-palpable breast cancer: a randomized clinical trial- ROLL study”**. BMC Surg. 2008.May 21, 8:9.
212. Ramesh H, Anguille S, Chagla L, Harris O, Desmond S, Thind R, Audisio R. **« Recurrence after ROLL lumpectomy for invasive breast cancer »**. The Breast.2008.05.005.
213. Thind C, Desmond O, Harris O, Nadeem R, Chagla L, Audisio RA. **“ Radioguided localization of clinically occult breast lesions (ROLL): a DGH experience”**. Clinical Radiology (2005) 60, 681-686.
214. Cremonesi et al. **« Optimized sentinel node scintigraphy in breast cancer »**. Nucl Med Comm 1999; 20: 919-24.
215. Patel A, Pain SJ, Britton P, Sinnatamby R, Warren R, Bobrow L, Barber RW, Peters AM, Purushotham AD. **“Radioguided occult lesion localisation (ROLL) and sentinel node biopsy for impalpable invasive breast cancer”**. EJSO (2004)30, 918-923.
216. Feggi L, Basaglia E, Corcione S, et al. **“An original approach in the diagnosis of early breast cancer: use of the same radiopharmaceutical for both non-palpable lesions and sentinel node localisation”**. Eur J Nucl Med 2001; 28: 1589-96.
217. Barros AC, Barros MA, Andrade FE, et al. **“Combined radioguided nonpalpable lesion localization and sentinel node biopsy for early breast carcinoma”**. Ann Surg Oncol 2007, Jan 17.
218. Medina-Franco H, Abarca-Pérez L, Ulloa-Gómez JL, Romero C. **« Radioguided localization of clinically occult breast lesion (ROLL) ; a pilot study »**Breast J. 2007 Jul-Aug ; 13(4) :401-5.

219. Medina-Franco H, Abarca-Pérez L, García-Álvarez MN, Ulloa-Gómez JL, Romero-Trejo C, Sepúlveda-Méndez J. **“Radioguided occult lesion localization (ROLL) versus wire-guided lumpectomy for non-palpable breast lesions : a randomized prespective evaluation”**. J Surg Oncol. 2008 Feb 1; 97(2):108-11.
220. Machado RH, Oliveira AC, Rocha AC, Landesmann MC, Martins FP, Lopes SA, Gutfilen B, da Fonseca LM. **“Radioguided occult lesion localization (ROLL) and escisión of breast lesions usin technetium-99m-macroaggregate albumin albumin anda ir injection control”**.J Exp Clin Cancer Res.2007 sep; 26(3):323-7.
221. Paredes P, Vidal-Sicart S, Zamón G, Roé N, Rubí S, La Fuente S, Pavía J, Pons F. **“Radioguided occult lesion localisation in breast cancer using an intraoperative portable gamma camera; firt results”**. Eur J Nucl Med Mol Imaging: 2008 Feb; 35(2):230-5.
222. Wilder RB, Curcio LD, Khanijou RK, Eisner ME, et al.”**Preliminary results with accelerated partial breast irradiation in high-risk breast cancer patients”**. Brachytherapy. 2009 Oct 22.
223. Ravi A, Lee S, Karsif K, Osian A, Nori D. **“Intraoperative placement of Mammosite for breast brachytherapy treatment and seroma incidence”**. Brachytherapy 2009. Oct 20.
224. Harper JL, Watkins JM, Zauls AJ, Wahiquist AE, et al. **“Six - year experience: long-term disease control outcomes for partial breast irradiation using Mammosite balloon brachytherapy”**. Amm J Surg. 2009 Oct 14.
225. Keisch M, Vicini F, Beistsch P, Quiet C, Keleher A, et al. **“ American Society of Breast Surgeons Mammosite Radiation Therapy System Registry Trial; ductal carcinoma-in situ subset analysis- 4 year data in 194 treated lesions”**. Amm J Surg. 2009 Oct; 198(4):505-7.

226. Wallace M, Martinez A, Mitchell C, et al. ***“Phase I/II Study Evaluating Early Tolerance in Breast Cancer Patients Undergoing Accelerated Partial Breast Irradiation Treated With the Mammosite Balloon Breast Brachytherapy Catheter Using a 2-Day Dose Schedule”***. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 Sep 21.
227. B. Sancho Pérez; A. Ramallo Alcocer; M.R. Noguero Meseguer; M. Gallego Álvarez; R. Carpintero Franco; y J.M. Hernández García. ***“Márgenes histológicos de los carcinomas de mama diagnosticados mediante biopsia con arpón”***. *PROGRESOS DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGIA*.2007; 50(6):342-351.